

VU Research Portal

C19-diterpeenalkaloïden

van Beek, G.

1985

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

van Beek, G. (1985). *C19-diterpeenalkaloïden: een synthetische studie*. [, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

G. van Beek

C_{19} -DITERPEENALKALOÏDEN

Een synthetische studie

00332

CD-2

1620144

VRIJE UNIVERSITEIT TE AMSTERDAM

C₁₉ - DITERPEENALKALOÏDEN

Een synthetische studie

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van
doctor in de wiskunde en natuurwetenschappen
aan de Vrije Universiteit te Amsterdam,
op gezag van de rector magnificus dr. P. J. D. Drenth,
hoogleraar in de faculteit der sociale wetenschappen,
in het openbaar te verdedigen op
donderdag 19 september 1985 te 13.30 uur
in het hoofdgebouw der universiteit,
De Boelelaan 1105

door

GERRIT VAN BEEK

geboren te Alphen a/d Rijn



Promotor : Prof. dr. F. Bickelhaupt
Copromotor : Dr. J. L. van der Baan
Referent : Prof. dr. G. W. Klumpp

Ter nagedachtenis aan mijn vader
Aan mijn moeder

De voltooiing van dit proefschrift is alleen mogelijk geweest dankzij de hulp van velen. Graag wil ik iedereen, die op enigerlei wijze een bijdrage heeft geleverd aan de totstandkoming ervan, hartelijk bedanken.

Omslagontwerp: Eric Daams

INHOUD

I	INLEIDING	1
1.1	Voorkomen, structuur en biologische activiteit van C ₁₉ -diterpeenalkaloïden	1
1.2	Farmacologische eigenschappen van C ₁₉ -diterpeenalkaloïden	4
1.3	Totaalsynthese van C ₁₉ -diterpeenalkaloïden	6
1.4	Strategie van het in dit proefschrift beschreven onderzoek naar de totaalsynthese van C ₁₉ -diterpeenalkaloïden	9
II	SYNTHESE VAN METHYL- <i>ENDO</i> -11-ACETOXY-5-OXOTRICYCLO-[7.2.1.0 ⁴ , ¹⁰]DODECA-3,7-DIËEN-8-CARBOXYLAAT (28), EEN INTERMEDIAIR VOOR HET B/C/D-RINGSYSTEEM VAN C ₁₉ -DITERPEENALKALOÏDEN	13
II.1	Inleiding	13
II.2	Synthese van <i>endo</i> -9- <i>tert</i> -butoxytricyclo-[5.2.1.0 ⁴ , ⁸]dec-2- <i>een</i> -5-on (24)	14
II.3	Synthese en functionalisering van het tricyclo-[7.2.1.0 ⁴ , ¹⁰]dodecaan-skelet (B/C/D-ringsysteem) door een ringvergroting	18
II.3.1	Inleiding	18
II.3.2	Enkele mechanistische aspecten van een ringvergroting door reactie van een enamine of enamine-ester met een acetyleen(di)carboxylaat	20
II.3.3	Ringvergroting van vijfving enamino-esters met propiolzure esters; een modelonderzoek	23
II.3.4	Synthese van methyl- <i>endo</i> -11-acetoxy-5-oxotricyclo-[7.2.1.0 ⁴ , ¹⁰]dodeca-3,7-diëen-8-carboxylaat (28)	28
II.4	Experimenteel gedeelte	32
II.4.1	Algemeen	32
II.4.2	Syntheses	33

III	MODELONDERZOEK VOOR DE CONSTRUCTIE VAN DE A-RING VAN C ₁₉ -DITERPEENALKALOÏDEN	40
III.1	Inleiding	40
III.2	Modelreacties voor de constructie van de A-ring met een zuurstoffunctie op C-1, uitgaande van de α,β -onverzadigde esters 41a en 68	44
III.2.1	De Diels-Alder-reactie	44
III.2.2	De Michaël-reactie	46
III.2.3	Acylering van de α,β -onverzadigde ester 68	48
III.3	Synthese van methyl-4,4-ethyleendioxy-2-oxocycloheptaan-1-carboxylaat (69)	49
III.4	Modelreacties voor de constructie van de A-ring, uitgaande van een zevenring β -keto-ester	52
III.4.1	Inleiding	52
III.4.2	De Knoevenagel-reactie	53
III.4.3	Acylering van methyl-2-oxocycloheptaan-1-carboxylaat (87)	55
III.4.4	Constructie van de A-ring via de aldolcondensatie van formaldehyd met zevenring β -keto-esters	57
III.4.4.1	Inleiding	57
III.4.4.2	Synthese van 101a en aanhechting van de voor de A-ring benodigde gesubstitueerde koolstofketen	60
III.4.4.3	Constructie van de A-ring via β -keto-aldehyd 120 en aanhechting van de voor de A-ring benodigde gesubstitueerde koolstofketen	65
III.4.4.3.1	Synthese van β -keto-aldehyd 120 en aanhechting van de koolstofketen met een zuurstoffunctie op C-1	65
III.4.4.3.2	Aanhechting van de koolstofketen zonder een zuurstoffunctie op C-1	70

III.4.4.4	Pogingen tot cyclisatie van de verbindingen 121 en 122; ringsluiting van verbinding 135	71
III.4.5	Michaël-reactie van acrylaat met β -keto- -ester 69	74
III.5	Experimenteel gedeelte	76
III.5.1	Algemeen	76
III.5.2	Syntheses	76
IV	CONSTRUCTIE VAN HET A/B/C/D-RINGSYSTEEM VAN C ₁₉ -DITERPEEN- ALKALOÏDEN MET EEN ZUURSTOFFUNCTIE OP C-3	95
IV.1	Inleiding	95
IV.2	Epoxydatie van 151	96
IV.3	Reductieve ringopening van de epoxygroep van 154 door lithium in vloeibare ammoniak	102
IV.3.1	Resultaten	102
IV.3.2	De kristalstructuur van methyl-3,4- -epoxy-5,5-ethyleendioxy- <i>exo</i> -7- <i>endo</i> - -11-dihydroxytricyclo[7.2.1.0 ^{4,10}]- dodecaan-8-carboxylaat (161)	105
IV.3.3	Enkele mechanistische aspecten van de reductieve ringopening van een α,β - -epoxy-ester door lithium in vloeibare ammoniak	106
IV.4	Synthese van dimethyl-3,4-epoxy-5,5- -ethyleendioxy- <i>endo</i> -15-hydroxy-9-oxo- tetracyclo[11.2.1.0 ^{4,14} .0 ^{7,12}]hexa- dec-7- <i>een</i> -8,12-dicarboxylaat (150)	108
IV.5	Experimenteel gedeelte	114
IV.5.1	Algemeen	114
IV.5.2	Syntheses	114
V	FUNCTIONALISERING VAN DE D-RING: SYNTHESE VAN METHYL- - <i>ENDO</i> -11-ACETOXY-3,4-EPOXY-5,5-ETHYLEENDIOXY-7-OXO- - <i>EXO</i> -2-(2-TETRAHYDOPYRANYLOXY)TRICYCLO[7.2.1.0 ^{4,10}]- DODECAAN-8-CARBOXYLAAT (183), EEN INTERMEDIAIR VOOR C ₁₉ -DITERPEENALKALOÏDEN MET EEN ZUURSTOFFUNCTIE OP C-16.	125

V.1	Inleiding	125
V.2	Invoering van een carbonylgroep in de D-ring door allylische oxydatie; epoxydatie van de dubbele binding in de D-ring van 184	126
V.3	Synthese van methyl- <i>endo</i> -11-acetoxy-3,4-epoxy-5,5-ethyleendioxy-7-oxo- <i>exo</i> -2-(2-tetrahydropyranyloxy)tricyclo[7.2.1.0 ^{4,10}]-dodecaan-8-carboxylaat (183)	132
V.4	Experimenteel gedeelte	137
V.4.1	Algemeen	137
V.4.2	Syntheses	137
VI	SAMENVATTING EN PERSPECTIEVEN VOOR VERDER ONDERZOEK	147
VI.1	Samenvatting	147
VI.2	Perspectieven voor verder onderzoek	149
VI.2.1	Constructie van de A-ring met een zuurstof-functie op C-1	150
VI.2.2	Functionalisering van C-6	151
VI.2.3	Invoering van C-18 (of C-19)	152
VI.2.4	Verdere functionalisering van de D-ring	153
	LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN EN SYMBOLEN	154
	SUMMARY	155
	LITERATUUR	158

HOOFDSTUK I

INLEIDING

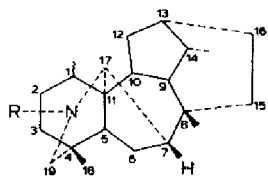
1.1 Voorkomen, structuur en biologische activiteit van C_{19} - -diterpeenalkaloïden

In planten van de geslachten *Delphinium* en *Aconitum* (Ranunculaceae), *Garrya* (Garryaceae) en *Inula royleana* (Compositae) worden alkaloïden met een diterpeenskelet aangetroffen, die vanwege hun fysiologische eigenschappen en complexe structuur reeds lang intensief bestudeerd zijn¹.

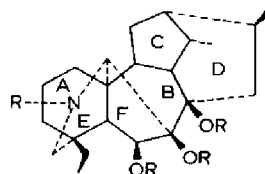
Deze diterpeenalkaloïden kunnen in twee hoofdgroepen worden verdeeld. De eerste groep bezit een penta- of hexacyclisch C_{20} -skelet met daaraan betrekkelijk weinig substituenten (*atisinen*). De tweede groep heeft een hexacyclisch C_{19} -skelet, dat gesubstitueerd is met een groot aantal zuurstoffuncties (*aconitinen*).

De *aconitinen* worden volgens Pelletier^{1b} verdeeld in drie categorieën, die in Fig. I.1 in zijn notatie zijn weergegeven (zie ook Fig. I.3).

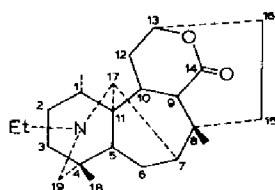
1. Het *aconitine-type*, dat op C-7 geen functionele groep draagt.
2. Het *lycoctonine-type*, waarin de C-6 en C-7 posities altijd voorzien zijn van een zuurstoffunctie (hydroxy-, methoxy- of methyleendioxygroep).
3. Het *heteratisine-type*, waarin de C-ring wordt gevormd door een 6-ring lacton.



aconitine-skelet



lycoctonine-skelet



heteratisine-skelet

Fig. I.1

De biosynthese van de diterpeenalkaloïden verloopt waarschijnlijk via tetracyclische of pentacyclische diterpenen. Het stikstofatoom, afkomstig van β -aminoethanol, methylamine of ethylamine, wordt aangebracht tussen C-19 en C-20 van het C_{20} -diterpeenskelet en tussen C-17 en C-19 van het C_{19} -diterpeenskelet, waarbij een gesubstitueerde piperidineringsring wordt gevormd.

De C_{19} -diterpeenalkaloïden vormen een groep uiterst giftige verbindingen. Al meer dan 2500 jaar geleden werd in verschillende delen van China van deze eigenschap gebruik gemaakt door pijlpunten in te smeren met een extract, dat verkregen werd uit de knollen van aconitumsoorten (*wu t'ou*, *fu'tzu*, *ts'ao wu*); in het bijzonder werd hiervoor *A. carmichaellii* Debx. gebruikt. De giftige pijlen werden gebruikt bij de jacht en in de oorlogvoering. In 16^e en 17^e-eeuwse Chinese militaire handboeken is veel geschreven over de bereiding en het gebruik van vergiften gebaseerd op aconitumextracten².

In het begin van de 19^e eeuw werden de zaden van *D. staphisagria* onderzocht om een verklaring te vinden voor hun insektendodende werking. Extractie van de zaden van deze plant met petroleumether gaf een aanzienlijke hoeveelheid van een alkaloïdefractie, die voornamelijk bleek te bestaan uit het diterpeenalkaloïde *delphinine* (Fig. I.2). In 1819 werd *delphinine* voor het eerst geïsoleerd door Lassaigue en Feneulle³. De eerder bepaalde brutoformule werd door Waltz⁴ in 1922 veranderd in $C_{34}H_{45}NO_9$, maar pas in 1939 door Jacobs en Craig⁵ juist vastgesteld op $C_{33}H_{45}NO_9$. De 9 zuurstofatomen werden toegewezen aan 4 methoxygroepen, 1 acetylgroep, 1 benzoylgroep en 1 hydroxygroep. Bovendien werd aangetoond, dat er in *delphinine* een N-methylgroep aanwezig is.

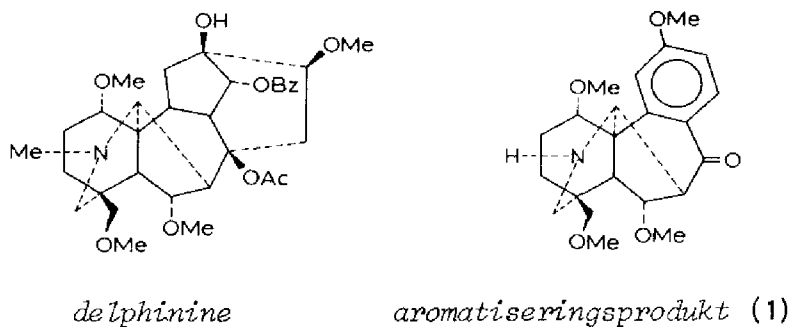
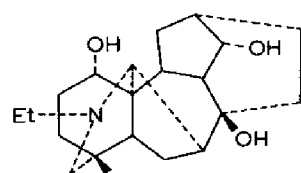


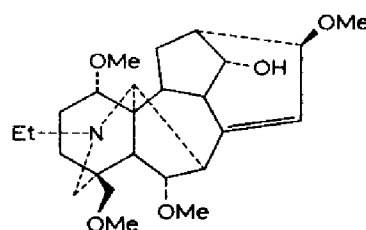
Fig. I.2

In de daarop volgende jaren werd *delphinine* onderworpen aan een intensief chemisch onderzoek, dat uiteindelijk aan het einde van de vijftiger jaren leidde tot de vaststelling van de volledige structuur door de groep van Wiesner in Canada⁶. Deze resultaten werden bevestigd door de röntgendiffractie-analyse van Przybylska en Marion⁷. Tenslotte kon op basis van een synthese van het aromatiseringsproduct 1, dat werd verkregen uit afbraak van *delphinine*, de absolute configuratie van de zuurstoffunctie op C-1 worden vastgesteld⁸.

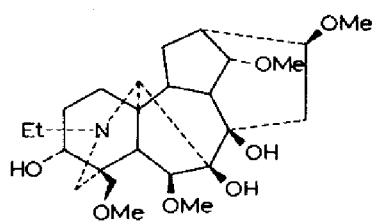
Tot nu toe zijn bijna 150 verschillende C₁₉-diterpeenalkaloïden in de literatuur beschreven en deze lijst groeit nog steeds. In Fig. I.3 zijn een aantal voorbeelden weergegeven.



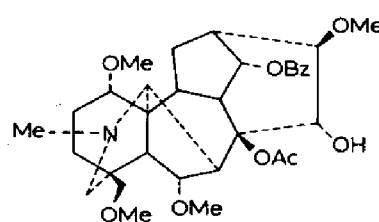
cardiopetaline



pyrochasmanine



acononine



isodelphinine

Fig. I.3

1.2 Farmacologische eigenschappen van C₁₉-diterpeenalkaloïden

De extracten, verkregen uit planten van aconitumsoorten, worden in China behalve als pijlgif, al meer dan 2000 jaar gebruikt als geneesmiddel⁹. In het noorden van Szechuan werden vanaf de 8^e eeuw voor dit doel *A. carmichaellii* en *A. kusnezoffii* op grote schaal verbouwd. In die tijd bedroeg de jaarproduktie van *fu'tzu*, dat verkregen werd uit de knollen van de plant, ongeveer 100 ton.

Daar het verkregen ruwe produkt uiterst giftig is, moet dit, voordat het kan worden toegevoegd aan geneesmiddelen, in veel gevallen eerst een bewerking ondergaan om de giftigheid te verminderen en de geneeskrachtige werking te bevorderen. In de oude Chinese literatuur zijn verschillende bewerkingsmethoden beschreven. Zo werd *fu'tzu* geweekt in azijn, daarna in kleine stukjes gesneden en tenslotte gedroogd in de wind en de zon gedurende 110 dagen. Tegenwoordig is de bewerking meer gericht op de hydrolyse van de *aconitinen* tot de minder giftige *benzoylaconinen*.

Aan het verkregen produkt wordt een pijnstillende, koortswerende, antibiotische, hartversterkende en ontsteking-remmende (anti-reumatische) werking toegeschreven, die niet alleen in de Pen Ts'ao literatuur, i.e. de klassieke farmaceutische literatuur van China, maar ook in moderne handboeken, die handelen over geneeskrachtige planten, wordt beschreven. Vooral vanwege de pijnstillende, anti-reumatische en hartversterkende eigenschappen wordt het produkt ook klinisch toegepast⁹.

De toxiciteit van het ruwe produkt wordt voornamelijk veroorzaakt door de C₁₉-diterpeenalkaloïden van het *aconitine-type*, die een zwaar gesubstitueerd skelet bezitten. De bovenvermelde bewerking resulteert, zoals al werd opgemerkt, in hydrolyse van de *aconitinen* tot de minder giftige *benzoylaconinen* en bovendien in een aanzienlijk verlies aan de totale hoeveelheid alkaloïde.

Ook aan de *aconitinen* en in mindere mate de *benzoylaconinen* wordt een pijnstillende, ontsteking-remmende en koortswerende activiteit toegeschreven, maar zij vertonen slechts een geringe anti-microbiële werking.

Een lage dosis *aconitine* veroorzaakt in proefdieren in eerste instantie een bradycardie (*i.e.* een vertraging van de hartslag tot minder dan 60 per minuut) en een verlaging van de bloeddruk. Deze effecten worden waarschijnlijk veroorzaakt door een toename van de aanvoerende impulsen in de vagus (long/maagzenuw). Bij toediening van een hogere dosis neemt de kracht en de snelheid van de hartslag toe (positief inotroop resp. chronotroop effect), die bij verdere verhoging van de dosis gevolgd wordt door een negatief inotroop effect en arrhythmia (*i.e.* een onregelmatigheid in de hartslag), tenslotte overgaand in fibrillatie. *Aconitine* wordt al vele jaren gebruikt om arrhythmia op te wekken in proefdieren met het doel de werking van anti-arrhythmica te kunnen testen.

De laatste jaren is veel onderzoek verricht naar de biochemische basis van de genoemde effecten^{10,11,12,13}. De mogelijkheid om zenuwen en spieren elektrisch te prikkelen is toe te schrijven aan de aanwezigheid van spanninggevoelige ionenkanalen (Na- en K-ionen) in het plasmamembraan van deze cellen¹⁴. Deze kanalen bezitten een grote selectiviteit, die kan worden begrepen in termen van coördinatie van de getransporteerde kationen met een daarvoor bestemde plaats in het ionenkanaal, het ionselectiviteitsfilter¹⁵. De snelheid waarmee ionen door een geactiveerd kanaal bewegen is 10^8 ionen/seconde.

Aangetoond is, dat neurotoxinen zoals *aconitine* binden aan één enkele receptorplaats, die verbonden is met het natriumkanal¹⁰. Het effect, dat optreedt is een langdurige activering van een deel van de natriumkanalen (dit geldt voor *aconitine*, *veratridine* en *grayanotoxine*). Deze langdurige natriumionenstroom veroorzaakt een positief inotroop effect, waarschijnlijk als gevolg van de activering van de calciumtoevoer naar de cellen met een hoge natriumconcentratie. Dit leidt uiteindelijk tot een verstoring van het hartritme.

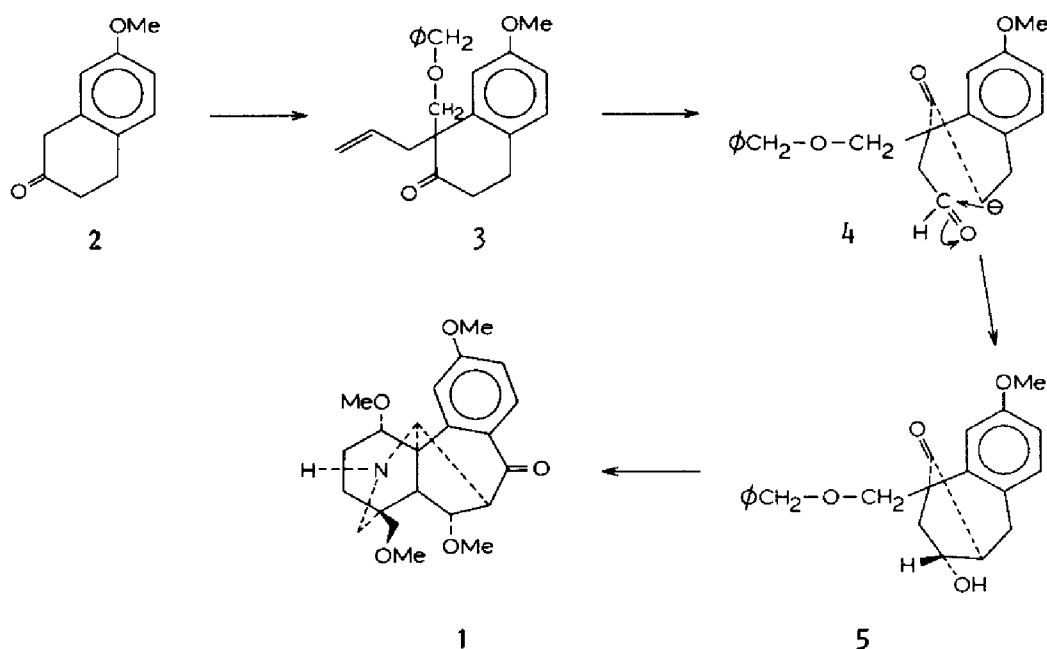
Het farmacologische onderzoek waarbij *aconitine* als neurotoxine wordt gebruikt is nu gericht op de bestudering van de eigenschappen van de natriumkanalen en het zuiveren en identificeren van de eiwitten, die ermee verbonden zijn¹⁰. Bovendien wordt aandacht besteed aan de structuur-werkingsrelaties^{12,13}; deze hebben geleid tot het opstellen van een model voor de interactie met de receptor.

1.3 Totaalsynthese van C₁₉-diterpeenalkaloïden

De belangrijkste bijdrage tot de synthese van C₁₉-diterpeenalkaloïden werd geleverd door Wiesner en medewerkers. Deze inspanning leidde uiteindelijk tot een succesvolle totaalsynthese van enkele vertegenwoordigers van deze groep complexe alkaloïden^{16,17}.

In 1972 publiceerden¹⁸ zij de bereiding van het al eerder genoemde aromatiseringsprodukt **1** (I.1) als een eerste benadering van de totaalsynthese van het delphinine-skelet. Het uitgangsmateriaal bestond uit het methoxytetralon **2**, dat werd omgezet in het gesubstitueerde analogon **3** (Schema I.1). Oxydatie van **3** tot aldehyd **4**, gevolgd door een base-gekatalyseerde aldolcondensatie leidde tot intermediair **5**, dat tenslotte in een aantal stappen kon worden omgezet in het aromatiseringsprodukt **1**.

De route van **1** naar *delphinine* werd bestudeerd in een modelsysteem, maar de moeizame weg die moest worden afgelegd, deed Wiesner besluiten deze benadering te verlaten en te zoeken naar betere wegen.

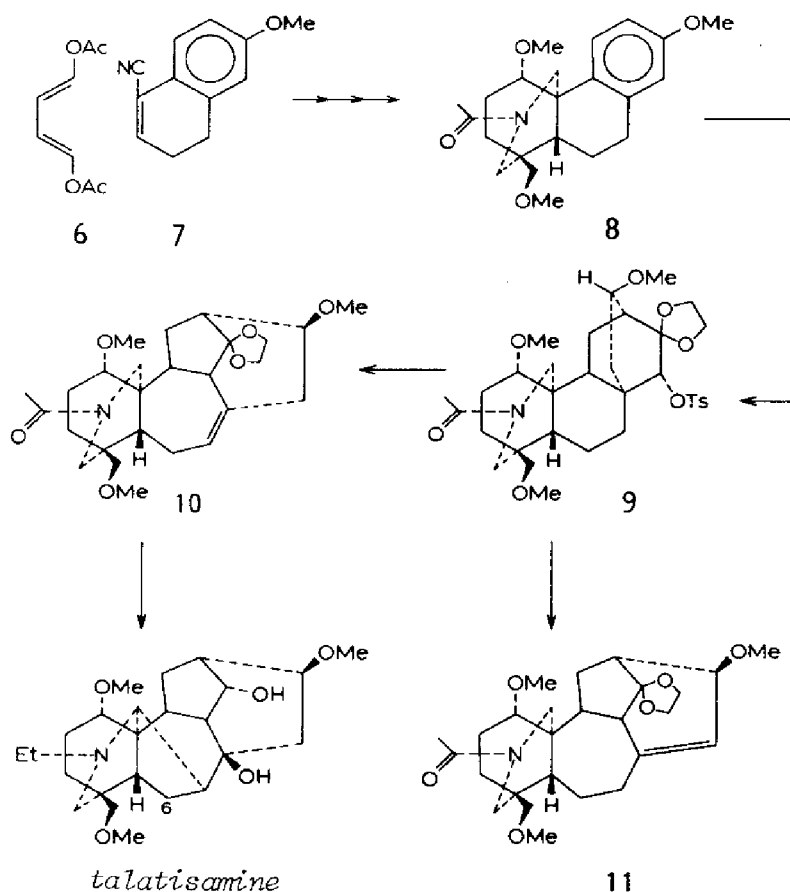


Schema I.1

In 1974 publiceerden Wiesner en medewerkers de synthese van *talatisamine*¹⁹ (Schema I.2). De strategie was gebaseerd op de door Johnston en Overton²⁰ gerealiseerde omlegging van het atisine-skelet naar het aconitine-skelet. Een dergelijke omlegging was al eerder verondersteld als een onderdeel van de biosynthese van C₁₉-diterpeenalkaloïden²¹.

In een aantal stappen werd uit 6 en 7, volgens de methode, die al eerder door Wiesner was ontwikkeld voor de synthese van C₂₀-diterpeenalkaloïden, het aromatische intermediair 8 verkregen, dat vervolgens werd omgezet tot de tetragesubstitueerde verbinding 9 (Schema I.2).

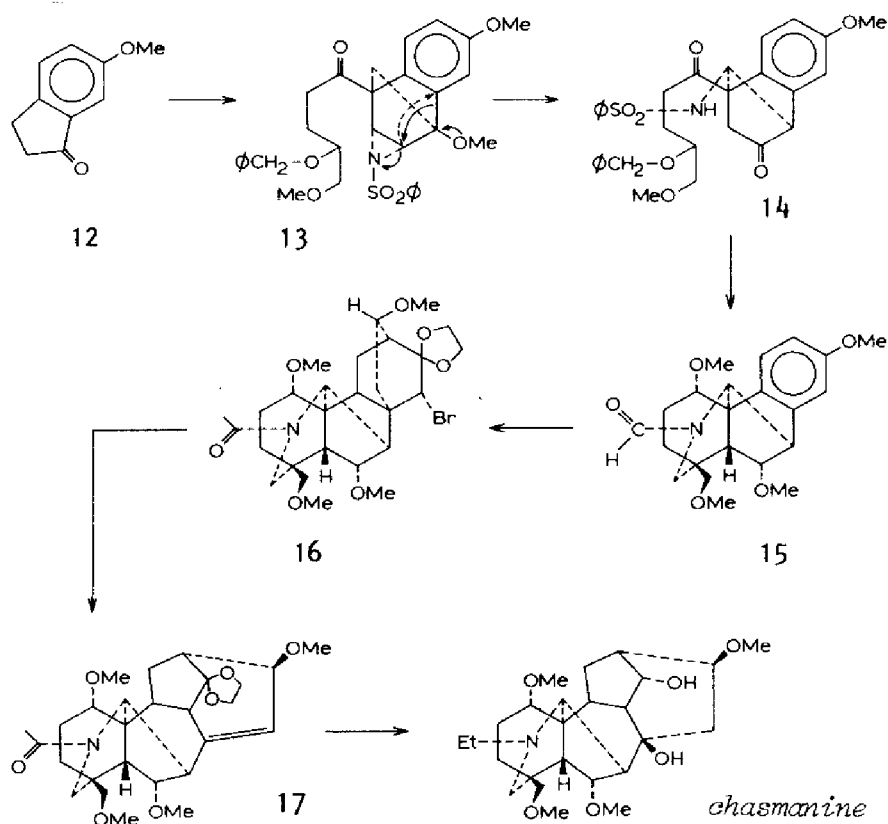
De omlegging van 9 gaf een mengsel van de twee produkten 10 en 11 in gelijke hoeveelheden. Verbinding 11 was niet bruikbaar voor de verdere synthese, waardoor de opbrengst van deze stap slechts 45% bedroeg. Het verkregen produkt 10 kon in enkele stappen worden omgezet in *talatisamine*.



Schema I.2

De synthese van *talatisamine*, volgens de boven beschreven route, vertoonde volgens Wiesner een aantal tekortkomingen, zoals het ontstaan van verbinding 11, een lage opbrengst bij de vorming van de F-ring en het ontbreken van een substituent op C-6. Deze problemen konden worden opgelost door de F-ring bij het begin in plaats van aan het einde van de synthese aan te brengen.

De strategie was gebaseerd op wegen, die waren ontwikkeld voor de synthese van het C₂₀-diterpeenalkaloïde *napelline*. De uitgangsstof was het methoxyindanon 12, dat in een aantal stappen kon worden omgezet tot het aziridine 13, een instabiele verbinding, die spontaan omlegde tot het diketon 14 in 60% opbrengst (Schema I.3). Uit 14 werd het intermediair 15 verkregen, dat onder andere via een fotochemische reactie werd omgezet tot verbinding 16. Hierop werd de al eerder genoemde omlegging tot het aconitine-skelet toegepast, die nu in 85% opbrengst kon worden gerealiseerd. Het omleggingsproduct 17 gaf tenslotte het C₁₉-diterpeenalkaloïde *chasmanine*²².

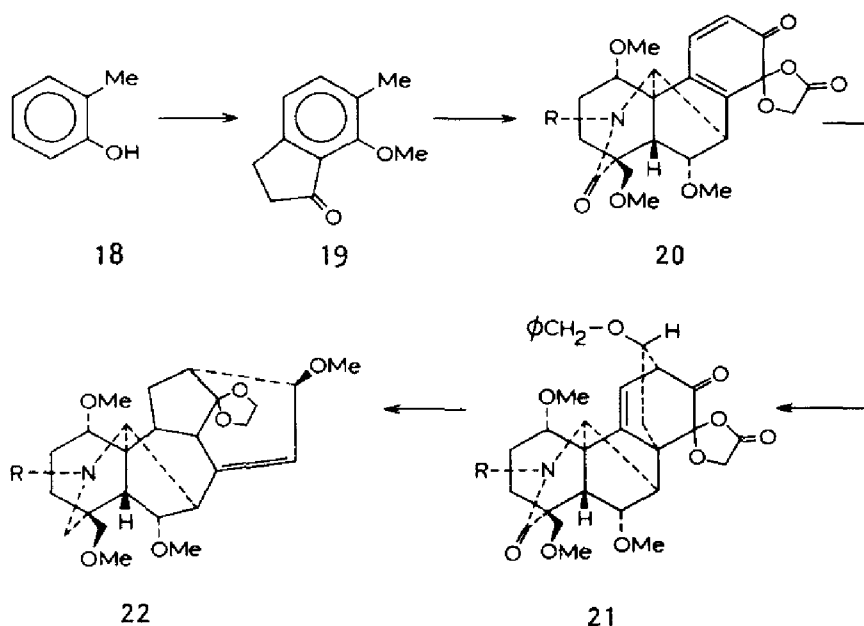


Schema I.3

Door Wiesner en medewerkers werd tenslotte een variant van de boven beschreven synthese van *chasmanine* ontwikkeld¹⁷, die meer dan 10 stappen korter is en waarvan de opbrengst een orde hoger ligt.

Als uitgangsstof werd *o*-kresol **18** gekozen, dat werd omgezet in indanon **19** (Scheme I.4). Via de beschreven aziridine-omlegging werd het gemaskeerde *o*-chinon **20** verkregen. Een stereospecifieke Diels-Alder-reactie met benzyl-vinylether gaf verbinding **21**, die na enkele eenvoudige aanpassingen werd onderworpen aan de omlegging tot het aconitine-skelet **22**.

Met de ontwikkeling van deze laatste route werd het door Wiesner gestelde doel van een geheel regio- en stereospecifieke synthese van C₁₉-diterpeenalkaloïden bereikt.



Scheme I.4

1.4 Strategie van het in dit proefschrift beschreven onderzoek naar de totaalsynthese van C₁₉-diterpeenalkaloïden

Ongeveer 20 jaar geleden startte aan het Scheikundig Laboratorium van de Vrije Universiteit op bescheiden schaal een onderzoek naar een algemeen bouwprincipe voor de synthese van C₁₉- en C₂₀-diterpeenalkaloïden. De aandacht was hierbij gericht op de volgende aspecten:

- de constructie en uitbouw van het C/D-ringsysteem;
- de ontwikkeling van methoden om de A-ring met een zuurstoffunctie op C-1 of C-2 te bevestigen aan een toekomstige B-ring.

De aanpak van het C/D-ringsysteem met zijn bicyclo[3.2.1]octaan-skelet stelde op onderzoek afkomstig uit de werkgroep Klumpp.

Met de synthese van het gesubstitueerde bicyclo[3.2.1]octaan-skelet²³ ²³ (*Fig. I.4*) was een belangrijke stap gezet in de richting van de verdere opbouw van het diterpeenskelet. Immers, de aanwezigheid van de substituent op C-4 bood de mogelijkheid de B-ring op te bouwen en de zuurstoffunctie op C-8 komt overeen met de in alle C₁₉-diterpeenalkaloïden op C-14 aanwezige zuurstofhoudende substituent.

Ellen²⁴ en Bos²⁵ ontwikkelden, in het kader van een onderzoek naar homoaromaticiteit in polycyclische systemen, een methode om het tricyclische ringsysteem ²⁴ te bereiden. Hierin is in plaats van de toekomstige B-ring echter een carbocyclische 5-ring aanwezig.

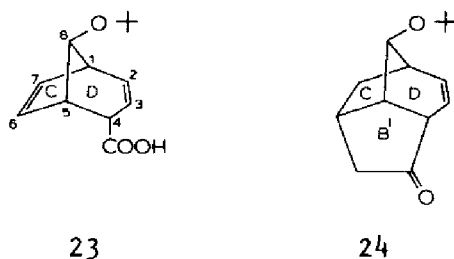
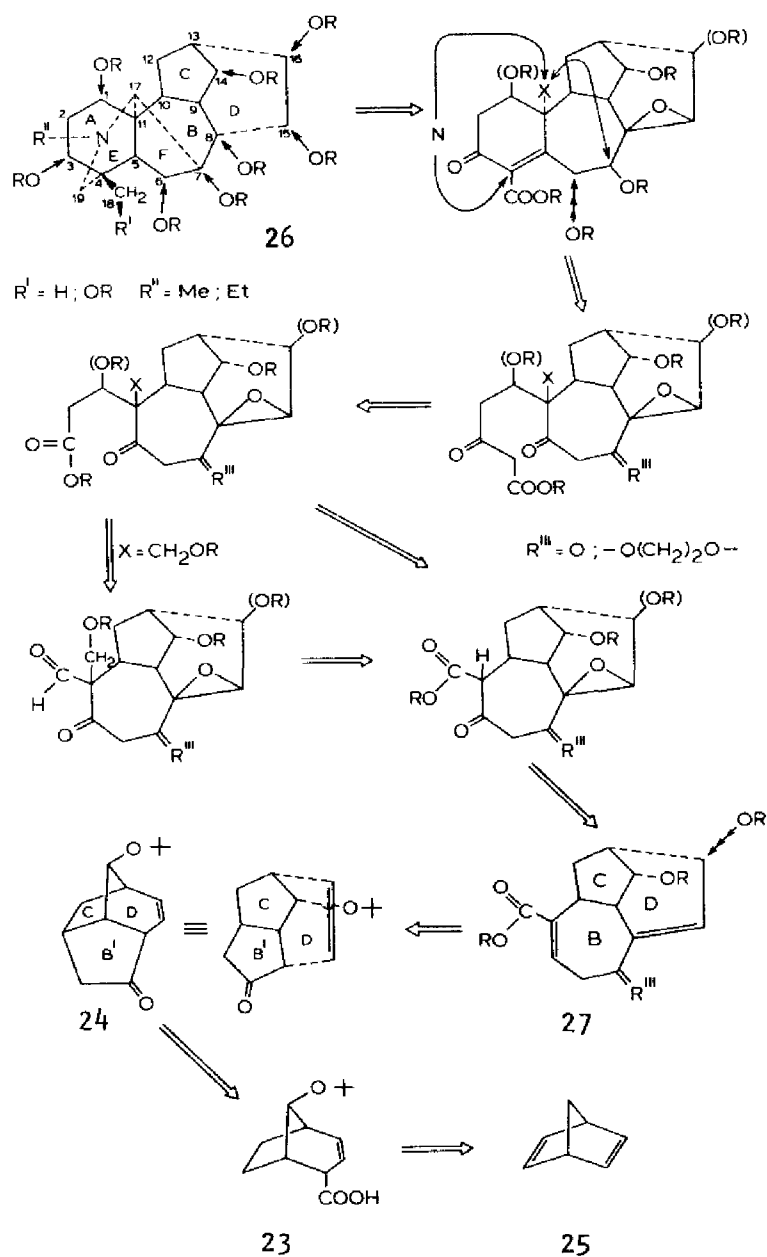


Fig. I.4

Belangrijk onderzoek voor de ontwikkeling van het A/B-ringsysteem was reeds verricht door Van der Baan. Hij onderzocht de mogelijkheden van de Knoevenagel-reactie van cyclische β -keto-esters met malonzuurderivaten, als uitgangspunt voor de constructie van de A-ring met een zuurstoffunctie op C-1 en een zodanige substitutie, dat dit uitzicht bood op de aanhechting van E- en F-ring²⁶. Echter, het bleek niet mogelijk de A-ring via deze weg op te bouwen. De resultaten van dit onderzoek leidden wel tot de constructie van een model voor het A/B/E-ringsysteem van C₂₀-diterpeenalkaloïden met een zuurstoffunctie op C-2²⁷.

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek had tot doel de mogelijkheden na te gaan van een algemeen bouwprincipe van C₁₉-diterpeen-

alkaloïden, uitgaande van het tricyclisch ringsysteem 24, dat via 23 uit norbornadiëen 25 was verkregen. De strategie is in de vorm van een retrosynthetische analyse in *Schema I.5* weergegeven. De opzet van de synthese is zodanig gekozen, dat het in principe mogelijk is een zuurstoffunctie in te voeren op de met een pijl aangegeven plaatsen in verbinding 26 (zie *Schema I.5*). Echter, de bereiding van het type diterpeenalkaloïde, dat een substituent op C-13 draagt, is met het weergegeven syntheseplan niet te realiseren.



Schema I.5

Het succes van de in *Schema I.5* weergegeven opzet hangt in sterke mate af van de mogelijkheid de B'-ring in verbinding 24 om te zetten in een carbocyclische 7-ring, die in aanleg zodanig gesubstitueerd dient te zijn of moet kunnen worden, dat aanhechting van de overige ringen (A,E en F) mogelijk is. De synthese van 24, het modelonderzoek naar de mogelijkheden van een ringvergroting en de toepassing van de resultaten op het tricyclische ringsysteem 24, leidend tot het belangrijke intermediair 27, is beschreven in hoofdstuk II.

In hoofdstuk III zijn de resultaten van het modelonderzoek voor de opbouw van de A-ring weergegeven. De α,β -onverzadigde estergroep, die in de B-ring van verbinding 27 aanwezig is, bleek ongeschikt om te dienen als direct startpunt voor de aanhechting van de A-ring. Door een epoxydatie, gevolgd door een regiospecifieke ringopening en tenslotte een oxydatie uit te voeren, werd de α,β -onverzadigde ester omgezet in een β -keto-ester. Langs verschillende wegen kon de A-ring vervolgens worden aangebracht met een zuurstoffunctie op C-3. Het is echter tot nu toe niet mogelijk gebleken de A-ring met een zuurstoffunctie op C-1 te verkrijgen.

In hoofdstuk IV is de toepassing van de modelreacties op het B/C/D-ringsysteem beschreven. Dit leidde tot de synthese van een tetracyclisch intermediair met een zuurstoffunctie op C-3.

Vrijwel alle C_{19} -diterpeenalkaloïden dragen op C-16 een alkoxy- of hydroxygroep. De mogelijkheden om dit type voor synthese toegankelijk te maken vanuit intermediair 27 zijn uitgebreid onderzocht. De resultaten van dit onderzoek zijn beschreven in hoofdstuk V.

Tenslotte geeft hoofdstuk VI een overzicht van de mogelijkheden, die de verkregen resultaten bieden voor de verdere opbouw van het diterpeenskelet met de vereiste substituenten voor diverse typen van C_{19} -diterpeenalkaloïden.

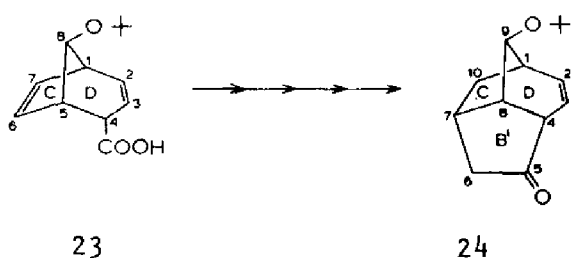
HOOFDSTUK II

SYNTHESE VAN METHYL-*ENDO*-11-ACETOXY-5-OXOTRICYCLO[7.2.1.0^{4,10}]DODECA-3,7-DIËEN-8-CARBOXYLAAT (28), EEN INTERMEDIAIR VOOR HET B/C/D-RING-SYSTEEM VAN C₁₉-DITERPEENALKALOÏDEN

II.1 Inleiding

In I.4 werd uiteengezet, dat de synthese van *endo*-8-*tert*-butoxy-bicyclo[3.2.1]octa-2,6-diëen-4-*endo*-carbonzuur 23, gepubliceerd in 1969 door Klumpp et al.²³ de basis vormde voor de constructie van het B/C/D-ringsysteem van C₁₉-diterpeenalkaloïden. Het bicyclo[3.2.1]octaan-skelet van verbinding 23 kan beschouwd worden als het C/D-ringsysteem van C₁₉-diterpeenalkaloïden. De *tert*-butoxygroep op C-8 in verbinding 23 is de voorloper van de alkoxygroep, die in alle C₁₉-diterpeenalkaloïden op C-14 wordt aangetroffen en de op C-4 aanwezige carboxylgroep bevat het eerste koolstofatoom van de toekomstige B-ring.

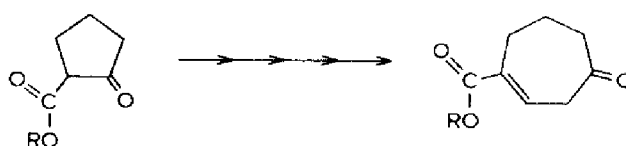
Ellen²⁴ en Bos²⁵ slaagden erin, uitgaande van verbinding 23, het tricyclische keton 24 te bereiden als mogelijk uitgangspunt voor het B/C/D-ringsysteem. In II.2 zal de synthese van zowel carbonzuur 23 als keton 24, waarin wij in enkele reactiestappen verbeteringen hebben aangebracht, kort worden besproken.



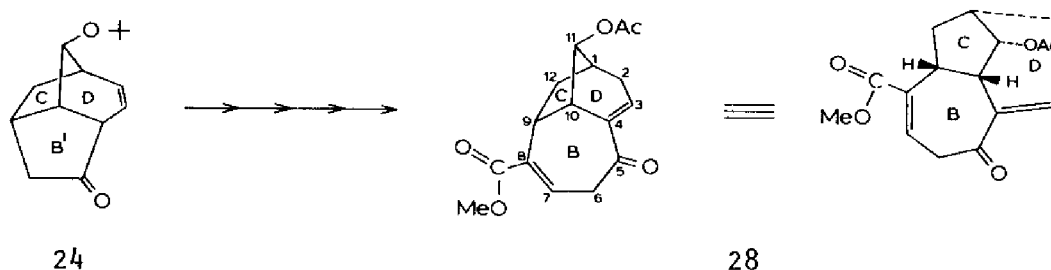
In verbinding 24 is de B'-ring een carbocyclische 5-ring. Om de B-ring van het B/C/D-ringsysteem van C₁₉-diterpeenalkaloïden te verkrijgen, moet de B'-ring omgezet worden tot een carbocyclische 7-ring. Dit betekent, dat de B'-ring in verbinding 24 met twee koolstofatomen moet worden vergroot. Bovendien moeten samen met de twee koolstofatomen ook de nodige substituenten worden ingebracht om aanhechting van de A-, E-

en F-ring mogelijk te maken.

In II.3 wordt een dergelijke ringvergroting uitvoerig besproken. Na een beknopt literatuuroverzicht (II.3.1) en een beschouwing over het mechanisme van de reactie (II.3.2), zullen de resultaten van de toepassing van de ringvergrotingsreactie in een modelsysteem worden besproken (II.3.3).



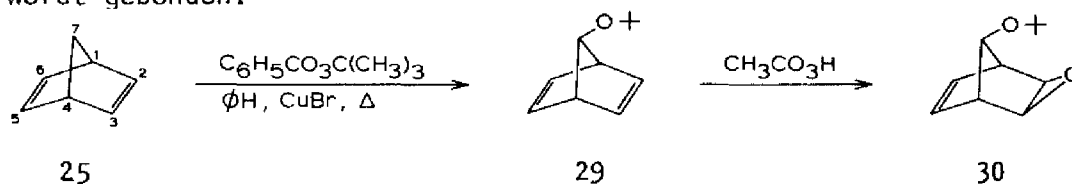
De ervaringen, die werden opgedaan in het modelsysteem, konden vervolgens worden ingebracht bij de synthese van verbinding 28 uitgaande van 24 (II.3.4).



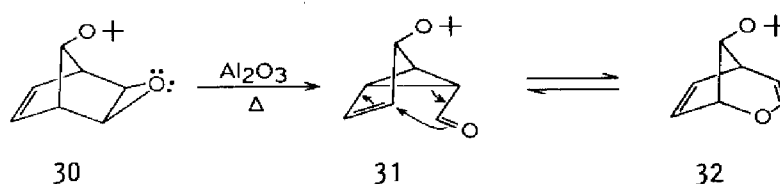
II.2 Synthese van *endo*-9-*tert*-butoxytricyclo[5.2.1.0^{4,8}]dec-2-*en*-5-on (24)

Het embryonale C/D-ringsysteem bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diën (norbornadiën, 25) vormt de uitgangsstof voor de synthese van carbonzuur 23. Invoering van een *tert*-butoxygroep op C-7 (de voorloper van de alkoxygroep, die in alle C₁₉-diterpeenalkaloiden op C-14 aanwezig is) werd bewerkstelligd volgens de methode van Story en Fahrenholz²⁸ door reactie van 25 met *tert*-butylperbenzoaat in kokende benzeen in aanwezigheid van CuBr. Het 7-*tert*-butoxybicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diën 29 kon in 25-30% opbrengst geïsoleerd worden. Epoxydatie van 29 met perazijnzuur gaf bijna uitsluitend het *syn-exo* epoxide 30. De voorkeur voor aanval op de *syn* dubbele binding in 29 werd in 1967 door Klumpp et al.²⁹ toegeschreven aan een bijzondere wisselwerking

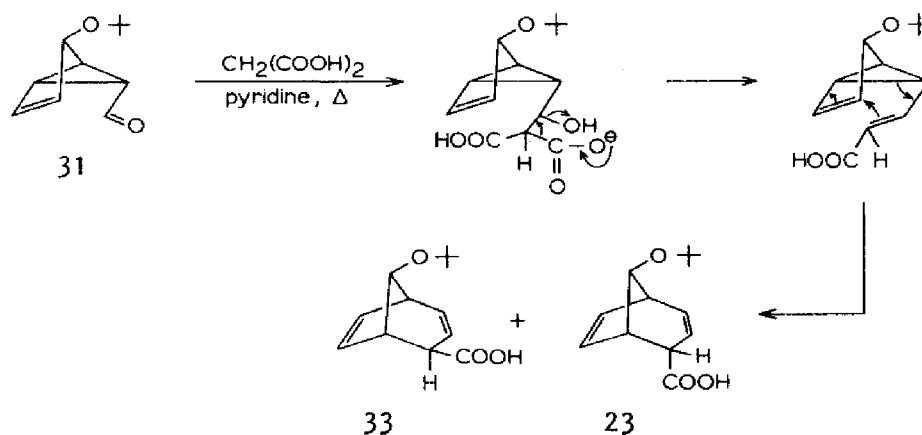
van het perazijnzuur met het zuurstofatoom van de *tert*-butoxygroep, waardoor het reagens in een voor de *syn-exo* aanval gunstige positie wordt gebonden.



Door epoxide *30* in petroleumether 40-60°C onder reflux te verhitten in aanwezigheid van Al_2O_3 vond een omlegging plaats, die leidde tot het aldehyd *31*. Uit spectroscopische gegevens bleek, dat aldehyd *31* in oplossing in evenwicht is met enolether *32*.



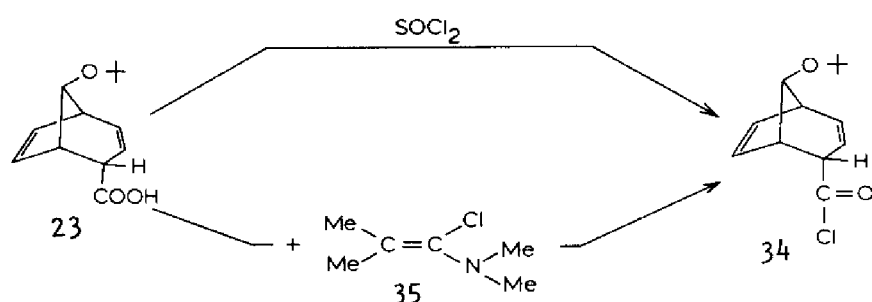
Een Knoevenagel-reactie van aldehyd *31* met malonzuur onder de omstandigheden, die een gelijktijdige decarboxylatie bewerkstelligen, gaf een mengsel van *endo*- en *exo*-carbonzuur *23* resp. *33* in de verhouding 64 : 36 (*Schema II.1*). Voor de verdere synthese is alleen het *endo*-isomeer *23* bruikbaar. Het kan door een selectieve kristallisatie uit benzeen gescheiden worden van het *exo*-isomeer *33*.



Schema II.1

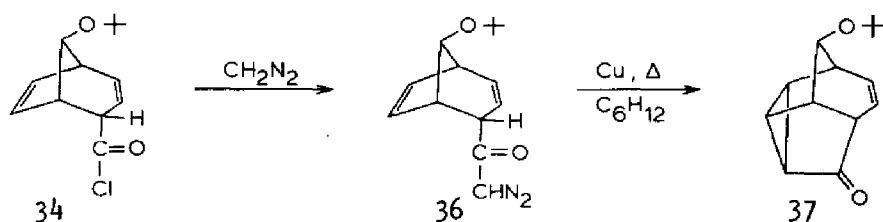
Carbonzuur *23* kon met thionylchloride in ether worden omgezet in het overeenkomstige zuurchloride *34*. Tijdens de reactie ontstond een onbekend bijproduct, dat te herkennen was aan een sterke absorptie

in het IR-spectrum bij 1720 cm^{-1} , terwijl de carbonylrekvibratie van het zuurchloride **34** gevonden werd bij 1784 cm^{-1} . Ook de vorming van het zuurchloride onder neutrale omstandigheden, door reactie van het carbonzuur **23** met het 1-chloor-N,N,2-trimethylpropenylamine **35**^{30,31} ging gepaard met het ontstaan van het onbekende produkt, waarvan de structuur niet verder werd onderzocht en dat niet stoorde bij de volgende reactiestappen. Omdat bij deze laatste reactie bovendien het N,N-dimethylisobutyramide ontstond, dat moeilijk uit het reactiemengsel is te verwijderen, werd gekozen voor de bereiding van het zuurchloride **34** door reactie van **23** met thionylchloride. Na indampen van het gefiltreerde ruwe reactiemengsel werd **34** bewaard bij -20°C onder stikstof en zonder verdere zuivering gebruikt in de volgende stap, omdat ontleding optrad tijdens de zuivering van grote hoeveelheden door destillatie.

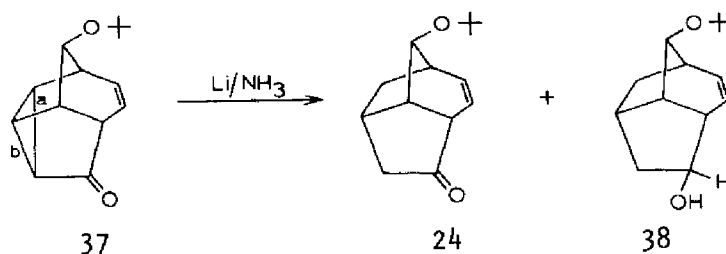


Reactie van het zuurchloride **34** met diazomethaan in ether leidde kwantitatief tot het methyldiazoketon **36**. Een door koper gekatalyseerde ontleding van **36** in kokende cyclohexaan gaf via een intramoleculaire ketocarbeenadditie het tetracyclische keton **37** in ongeveer 50% opbrengst.* De reactie kon gevolgd worden met behulp van IR-spectroscopie door de afname van de sterke absorptie van de diazogroep bij 2105 cm^{-1} waar te nemen.

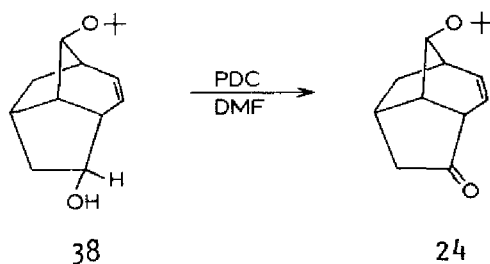
*) Voor de meeste intramoleculaire carbeenaddities wordt een vergelijkbare opbrengst gevonden³². Er zijn geen pogingen ondernomen deze stap te optimaliseren.



Opensplitsing van de cyclopropylbinding in 37 werd bewerkstelligd door middel van lithium in vloeibare ammoniak. Deze reactie bleek regiospecifiek te verlopen, waarbij *uitsluitend* binding a werd gesplitst; dit leidde tot het gewenste tricyclo[5.2.1.0^{4,8}]decaan-skelet. Deze regiospecificiteit is zeer waarschijnlijk stereo-elektronisch van aard, wat inhoudt, dat bij de reductie van starre cyclopropylketonen met lithium in vloeibare ammoniak voornamelijk die cyclopropylbinding wordt gesplitst, die de grootste overlap bezit met het π -orbitalen systeem van de carbonylgroep³³. Volgens Bos^{25a} verloopt de reductie van cyclopropylketonen bij gebruik van een overmaat lithium in vloeibare ammoniak volgens een carbanionisch mechanisme. De reductie van 37, die werd uitgevoerd met een grote overmaat lithium, gaf een mengsel van keton 24 en alcohol 38.



Oxydatie van het mengsel van 24 en 38 met Jones-reagens³⁴ of met Na₂Cr₂O₇/H₂SO₄ op silicagel volgens Singh³⁵ gaf het keton 24 in een opbrengst van 75%. Deze opbrengst kon aanmerkelijk worden verbeterd door gebruik te maken van pyridiniumdichromaat in DMF volgens Corey³⁶, waarbij keton 24, na zuivering door sublimatie, in 92% opbrengst kon worden verkregen.

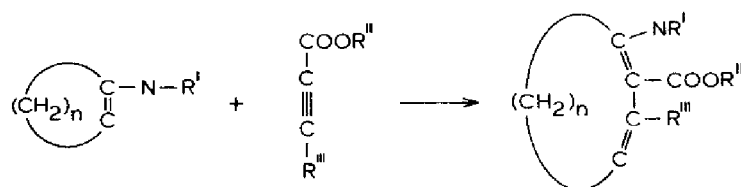


11.3 Synthese en functionalisering van het tricyclo[7.2.1.0^{4,10}]-dodecaan-skelet (B/C/D-ringsysteem) door een ringvergroting

11.3.1 Inleiding

In II.1 werd uiteengezet, dat de B'-ring in verbinding 24 met twee koolstofatomen moet worden vergroot, omdat in C₁₉-diterpeenalkaloiden de B-ring als een carbocyclische 7-ring aanwezig is, die bovendien nog verder gefunctionaliseerd moet worden. Dit is in principe mogelijk door een ringverwijdingsreactie zodanig uit te voeren, dat tegelijkertijd de nodige substituenten worden ingebracht om de aanhechting van A-, E- en F-ring mogelijk te maken.

In de loop van de jaren zijn diverse methoden ontwikkeld om een carbocyclische ring met twee koolstofatomen te vergroten. Hierbij kunnen onder andere genoemd worden de reactie van cyclopentanon met twee equivalenten diazomethaan, die leidt tot cycloheptanon (dit is een van de oudste voorbeelden)³⁷, de reactie van een cycloalkeen met een keteen³⁸ en van het enamine van een cyclisch keton met acroleïne³⁹. De bovengenoemde reacties voldoen echter óf niet aan de eis, dat na de reactie voldoende geschikte substituenten aanwezig zijn om een verdere opbouw mogelijk te maken, óf zijn niet toepasbaar op het B'/C/D-ringsysteem 24. Een nog niet genoemde reactie, die in 1963 door verschillende auteurs vrijwel gelijktijdig werd gepubliceerd^{40,41,42,43} en die in principe aan de gestelde eisen voldoet, is de reactie van enamines van cyclische ketonen met elektrofiële acetylenen zoals acetyleendi-carboxylaten en propiolzure esters.



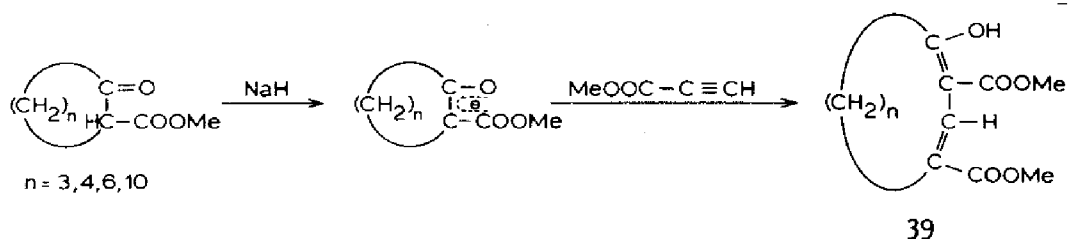
$R^I = -(CH_2)_4-; -(CH_2)_2O(CH_2)_2-$

$R^{II} = Me; Et$

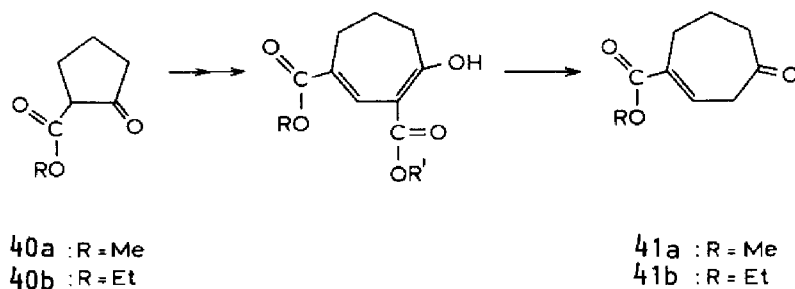
$R^{III} = H; COOR^{II}$

In onze opzet is echter vereist, dat de reactie uitgevoerd kan worden met een enamino-ester als reactiepartner, omdat deze estergroep in een later stadium dient als aanhechtingspunt voor de E- en F-ring. Bovendien speelt de estergroep een rol bij de aanhechting van de A-ring (zie hoofdstukken III en IV). In de literatuur is tot nu toe de reactie van de enamino-ester van cyclische β -keto-esters met acetyleendicarboxylaten en propiolzure esters niet bekend. Echter, de reactie van een *niet*-cyclische enamino-ester met een propiolzure ester tot een produkt met een met twee koolstofatomen verlengde keten, is uitvoerig beschreven⁴⁴.

In 1980 beschreven Frew en Proctor⁴⁵ de reactie van het anion van cyclische β -keto-esters met propiolzure esters. In het eindprodukt 39 is de ring met twee koolstofatomen uitgebreid. Deze methode opent de weg naar onverzadigde δ -keto-esters en is daarmee in principe toepasbaar, maar helaas bleek dit resultaat niet overdraagbaar op het B'/C/D-ringsysteem.



De mogelijkheden van een ringvergroting door reactie van een cyclische enamino-ester met een propiolzure ester, alsmede de noodzakelijke volgreacties, werden onderzocht in een modelverbinding. Hiervoor werd verbinding 40 gekozen, omdat enerzijds 40 eenvoudig in grote hoeveelheid te verkrijgen was en anderzijds verwacht werd, dat de resultaten overdraagbaar zouden zijn op het B'/C/D-ringsysteem. Deze veronderstelling bleek echter in positieve zin onjuist, daar de resultaten die tenslotte werden verkregen bij de toepassing van deze ringvergrotingsreactie op het keton 24, leidend tot het gewenste tricyclododecaan-skelet, veel beter bleken te zijn dan in het model 40.

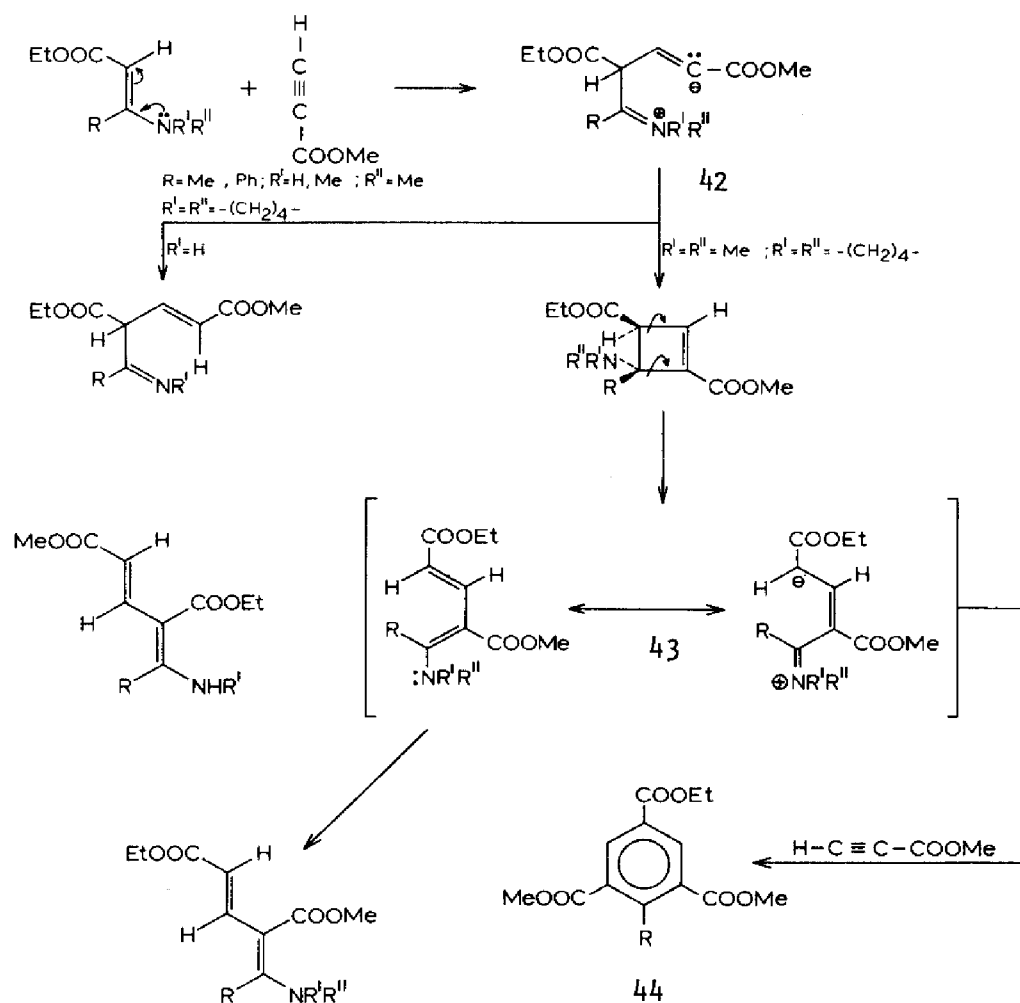


11.3.2 Enkele mechanistische aspecten van een ringvergroting door reactie van een enamine of enamino-ester met een acetyleen-(di)carboxylaat

Naar analogie van de cycloadditie van elektrofiële olefinen met enamines, die leidt tot cyclobutanen, wordt als tussenproduct bij de reactie van enamines van cyclische ketonen met acetyleendicarboxylaten en propiolzure esters een cyclobuteenadduct als intermediair verondersteld, dat in een aantal gevallen kon worden geïsoleerd en gekarakteriseerd^{42,43,46}. Ringopening van dit intermediair geeft een met twee koolstofatomen ringverwijd produkt.

De eerste stap van de reactie is formeel een [2+2]cycloadditie; waarschijnlijk echter verloopt deze reactie niet concerted, maar stapsgewijs via een polair intermediair. Deze aanname wordt ondersteund door het feit, dat in sommige gevallen^{43,45} geen ringvergrotingsprodukt wordt gevonden, maar een acrylzuurderivaat (zie II.3.3). Voor de reactie van *niet*-cyclische enamino-esters met propiolzure esters is het mechanisme beschreven door Anghelide et al.⁴⁴. Zij postuleerden het ontstaan van *zwitterion* 42 als een sleutelintermediair (Schema II.2). Het *zwitterion* kan, in het geval van een *tertiaire* enamino-ester, waar geen *intramoleculaire* waterstofoverdracht mogelijk is, cycliseren tot een cyclobuteenadduct. Voor *secundaire* enamino-esters is wel *intramoleculaire* waterstofoverdracht mogelijk en de reactie verloopt dan *niet* via een cyclobuteenintermediair. In het geval van een *tertiaire* enamino-ester kan het ontstaan van het symmetrische produkt 44 alleen verklaard worden door vorming van het cyclobuteenintermediair, dat na conrotatore opening overgaat in het dipolaire deeltje 43, dat vervolgens kan reageren met een overmaat

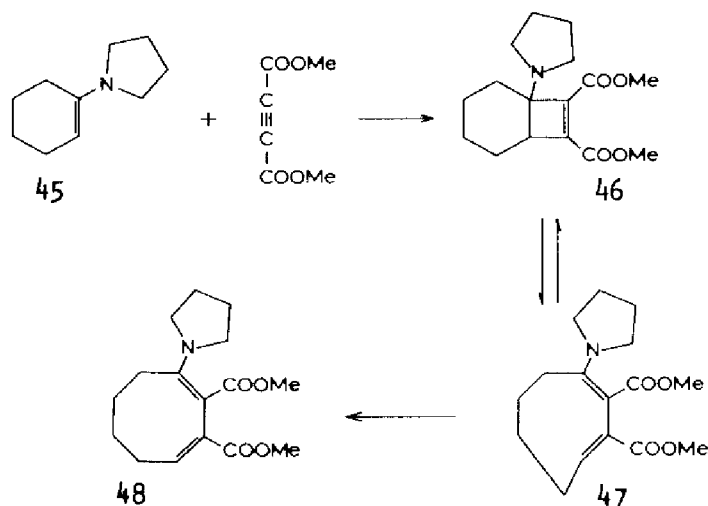
propiolzure ester tot verbinding 44. De conrotatore ringopening van cyclobutenen is in overeenstemming met het principe van behoud van orbitaalsymmetrie in electrocyclische reacties.



Schema II.2

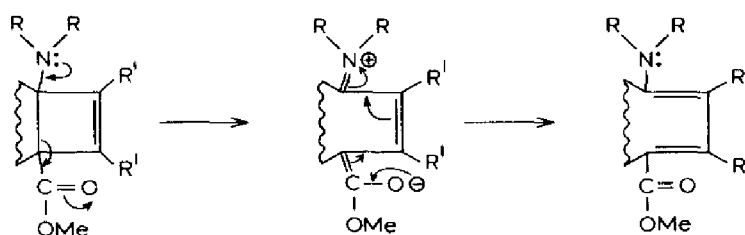
In het geval van *cyclische tertiaire* enamines zal als tussenproduct het *cis*-verknoopte bicyclo[n.2.0]-systeem gevormd worden. Een thermische conrotatore ringopening van het cyclobuteenadduct geeft dan een *cis,trans*-1,3-cyclodiëen. Bij kleine ringen (kleiner dan 8 koolstofatomen), zal dit reactieverloop door de grote ringspanning van het gevormde product een hoge activeringsenergie in de overgangstoestand met zich meebrengen. Door Epiotis⁴⁷ werd voorspeld, dat door

asymmetrische substitutie van het cyclobuteenadduct de activerings-energie van zowel de toegestane conrotatore als ook de verboden disrotatore ringopening wordt verlaagd. Op grond van een configuratie-interactie-analyse concludeerde hij in het geval van 3-aminocyclobutenen, die *cis*-verknoopt waren met een 5,7,8- of 12-ring, dat de ringopening disrotatoor moet verlopen en direct leidt tot het *cis*, *cis*-1,3-cyclodiëen. Echter Reinhoudt et al.⁴⁶ stelden vast, dat bij de reactie van 1-(1-cyclohexeen-1-yl)pyrrolidine 45 met dimethylacetyleendicarboxylaat bij 25°C een mengsel ontstaat van het bicyclo[4.2.0]octeenderivaat 46 en het *cis*,*trans*-cycloöctadiëen 47, ontstaan uit 46 door een conrotatore ringopening (Schema II.3). In oplossing bij 25°C gaat de *cis*,*trans*-verbinding 47 over in de *cis*, *cis*-verbinding 48. Met behulp van ¹H- en ¹³C-NMR-spectroscopie kon het verloop van de reactie worden vastgesteld. Is de uitgangsstof echter het overeenkomstige cyclopenteenderivaat, dan wordt na reactie met dimethylacetyleendicarboxylaat *alleen* het *cis*,*cis*-cycloheptadiëen gevonden. Zowel het bicyclo[3.2.0]hepteenderivaat als ook de *cis*,*trans*-verbinding konden niet worden aangetoond door ¹H-NMR-spectroscopie, mogelijk door een snelle isomerisatie van het *cis*,*trans*-naar het *cis*,*cis*-isomeer. In dit geval mag echter een disrotatore ringopening, die direct leidt tot het *cis*,*cis*-isomeer, niet worden uitgesloten, omdat het door conrotatore ringopening gevormde *cis*, *trans*-isomeer ten gevolge van de grote ringspanning een hoge activeringsenergie in de overgangstoestand met zich mee zal brengen.



Schema II.3

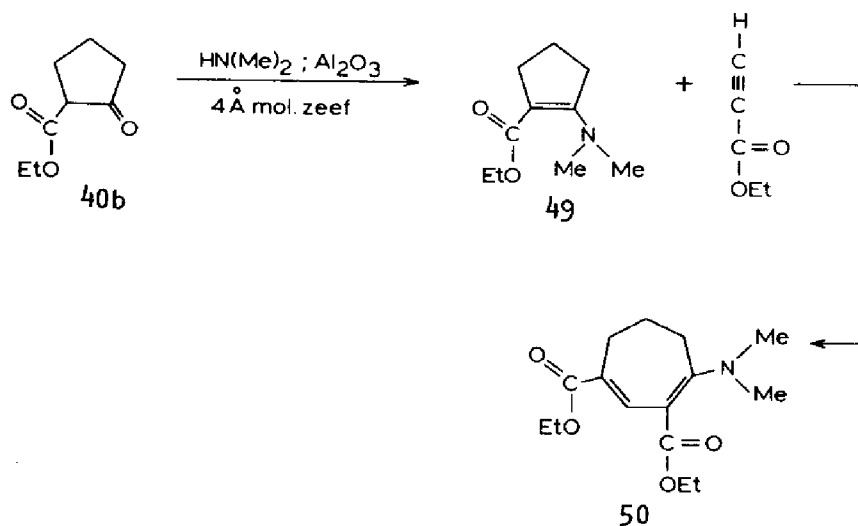
Door Frew en Proctor⁴⁵ werd een polair mechanisme voorgesteld voor de ringopening van het cyclobuteenintermediair, dat ontstaan was uit de reactie van het anion van een cyclische β -keto-ester en een propiolzure ester. De drijvende kracht hierbij is de mogelijkheid tot ladingsdelocalisatie en het opheffen van sterische hindering. In het geval van enamino-esters kan de ringopening in principe ook via een dergelijk polair mechanisme verlopen, omdat hier eveneens de mogelijkheid tot ladingsdelocalisatie aanwezig is.



We nemen aan, dat ook in ons systeem het polaire mechanisme van toepassing is, omdat de ladingsscheiding minder ongunstig is dan het optreden van een *trans*-dubbele binding in een 7-ring.

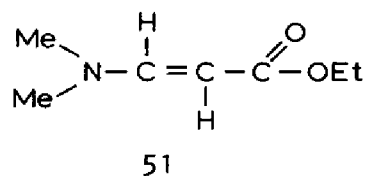
11.3.3 Ringvergroting van vijfring enamino-esters met propiolzure esters; een modelonderzoek

De in het modelonderzoek gebruikte 5-ring β -keto-ester **40b** reageerde met dimethylamine in aanwezigheid van **4A** molecuulzeven en Al_2O_3 act. I tot de enamino-ester **49** in 63% opbrengst⁴⁸ (Schema II.4). Reactie van **49** met ethylpropiolaat in ether gaf een donker gekleurd reactiemengsel waaruit helder gele kristallen konden worden geïsoleerd, waarvan het ^1H -NMR-spectrum aantoonde, dat het hier het ringvergrotingsproduct **50** betrof. De opbrengst bedroeg echter slechts 15%.

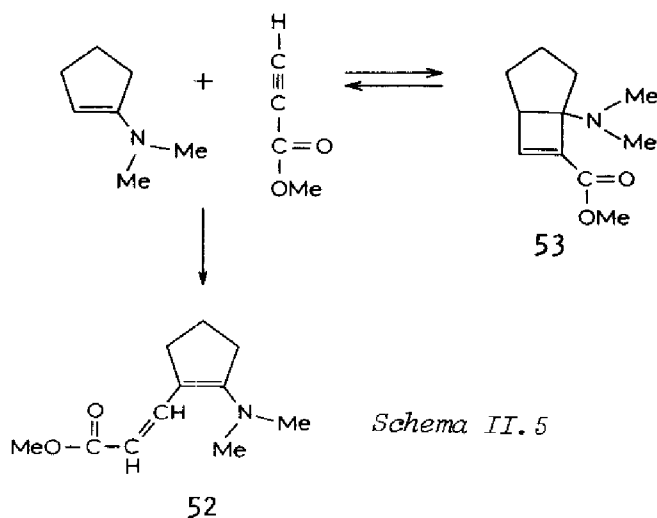


Schema II.4

Als hoofdproduct (ca. 40%) van de reactie werd het acrylzuurderivaat 51 geïsoleerd.



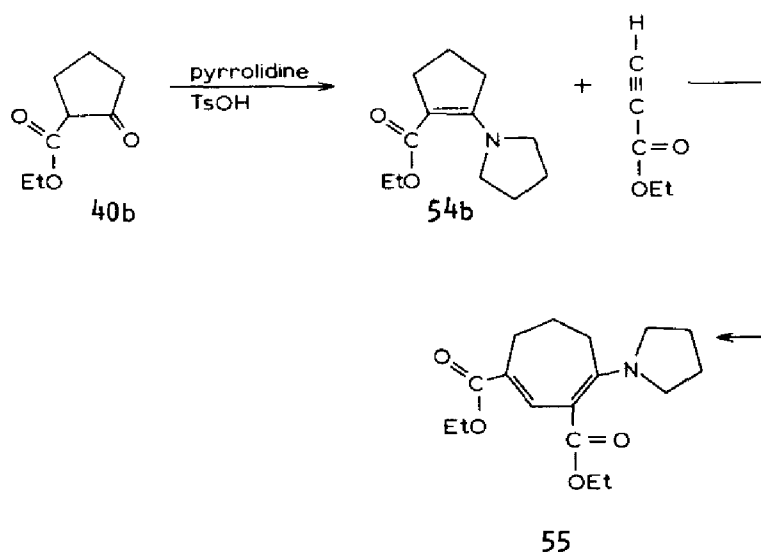
Ook door Brannock et al.⁴³ werd bij de reactie van het enamine van dimethylamine en cyclopentanon met methylpropiolaat als hoofdproduct het acrylzuurderivaat 52 gevonden (Schema II.5). Het ontstaan van 52 werd verklaard door aan te nemen, dat de vorming van de bicyclische verbinding 53 reversibel is en concurreert met een irreversibele vorming van 52.



Schema II.5

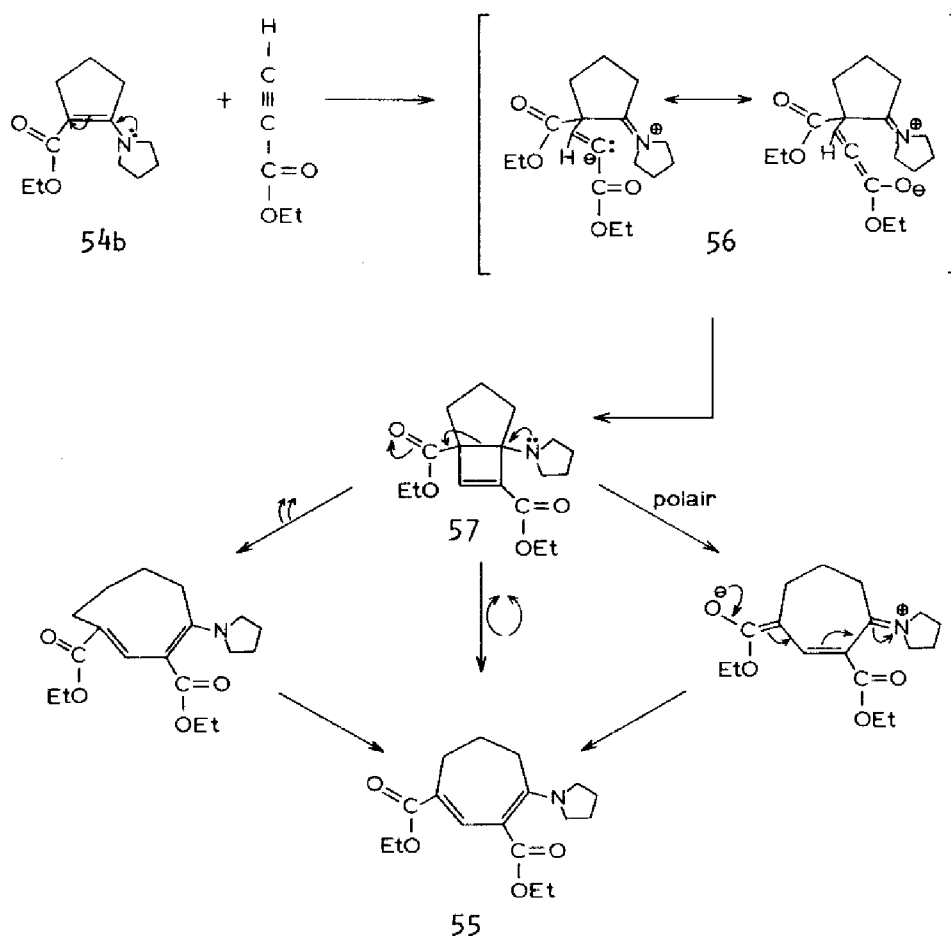
Bij gebruik van het pyrrolidine-enamine in plaats van het dimethylamine-enamine werd een dergelijk produkt niet of nauwelijks aangetroffen.

Op grond van deze resultaten werd besloten om over te stappen naar het pyrrolidine-enamine *54b* van de 5-ring β -keto-ester *40b*, dat verkregen werd door reactie van *40b* met pyrrolidine en *p*-tolueensulfonzuur als katalysator⁴⁹ (Schema II.6). De enamino-ester *54b* reageerde vervolgens met ethylpropioaat waarbij een donker gekleurd reactiemengsel ontstond; hieruit kon in 36% opbrengst een gele kristallijne stof worden geïsoleerd. Het ¹H-NMR-spectrum vertoonde, naast de twee kwartetten van de beide ethylesters, een singulet bij 7,9 ppm, dat toegeschreven kan worden aan het vinylproton van het ringvergrotingsprodukt *55*.



Schema II.6

In de eerste stap van de reactie kan het ontstaan van het *zwitterion* *56* worden aangenomen naar analogie van het mechanisme, voorgesteld door Anghelide et al.⁴⁴, voor de reactie van *niet*-cyclische enamino-esters met propionzure esters (Schema II.7). Dit *zwitterion* kan vervolgens cycliseren tot het cyclobuteenadduct *57*. De omlegging tot het 7-ringprodukt *55* verloopt in dit geval waarschijnlijk via het polaire mechanisme (II.3.2), omdat de verboden disrotatore ringopening en de toegestane conrotatore ringopening via een, voor beide verschillende, hoogerenergetische overgangstoestand verlopen.



Schema II.7

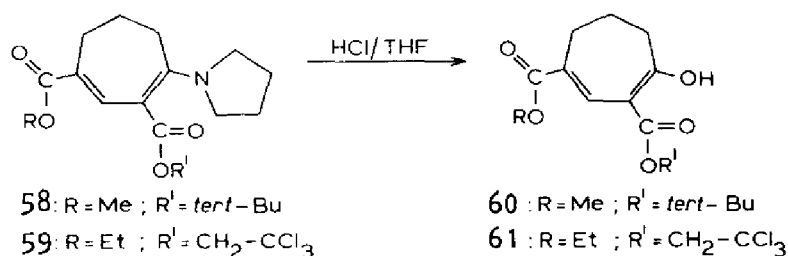
De aanwezigheid van twee ethylestergroepen in 55 maken een selectieve verwijdering van de estergroep, afkomstig uit het propiolzuurgedeelte, niet erg waarschijnlijk. Dit leidde tot pogingen de ringvergroting met andere propiolzure esters uit te voeren. De resultaten zijn in Tabel II.1 samengevat.

	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COOR}'$	opbrengst (%)	produkt
54b: R = Et	R' = Et	36	55
54a: R = Me	R' = <i>tert</i> -Bu	22	58
54b: R = Et	R' = CH_2-CCl_3	42	59
54b: R = Et	R' = SiMe_3	0	--

Tabel II.1

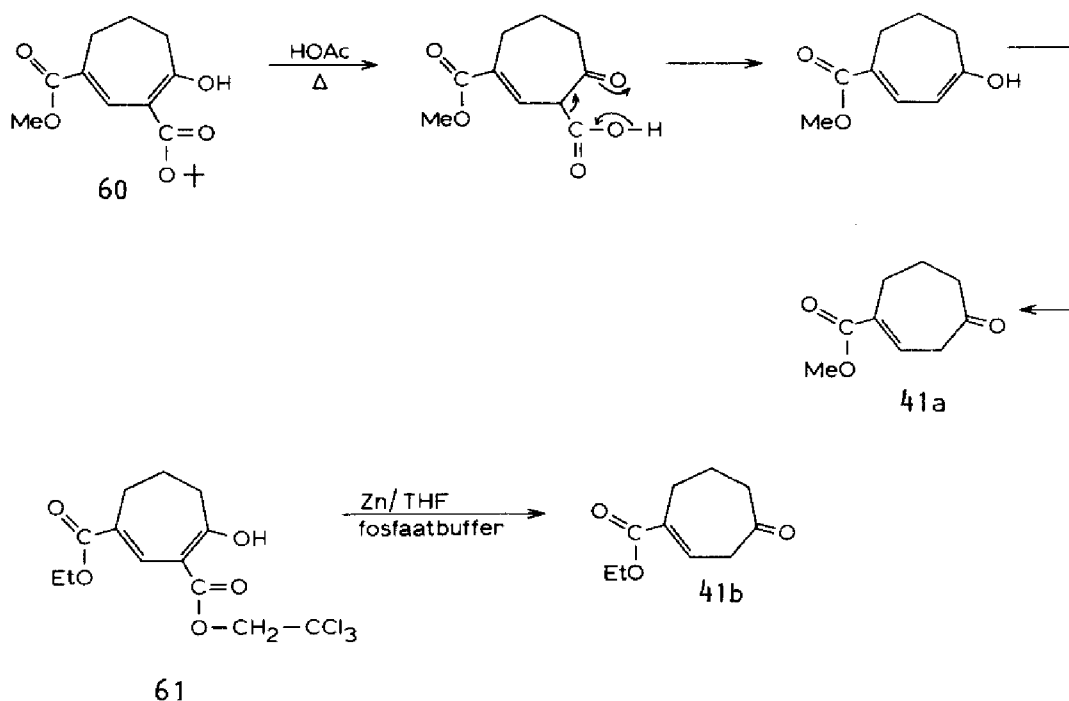
Uit Tabel II.1 blijkt, dat de opbrengsten aan ringvergroott produkt laag zijn en dat de opbrengst van de *tert*-butylester en de trichloorethylester sterk verschilt. Waarschijnlijk is dit een gevolg van de elektronen-zuigende werking van de trichloorethylgroep, waardoor 59 sneller wordt gevormd en nevenreacties minder kans krijgen. Variatie van het oplosmiddel (diglym, DME, DMF, ethanol, toluen en ether) en verhoging van de temperatuur (tot 150°C met diglym als oplosmiddel) had geen verbetering van de opbrengst tot gevolg.

Hydrolyse van de pyrrolidinegroep van 58 en 59 door roeren bij kamertemperatuur in een mengsel van verdund zoutzuur en THF gaf in 92-95% opbrengst 60 resp. 61. Uit het ¹H-NMR-spectrum bleek, dat beide verbindingen in chloroformoplossing volledig geëtholiseerd zijn. We vinden bij δ = 14,1 ppm een singulet, afkomstig van de enol-OH-groep, met een integraal ter grootte van één proton.



Al eerder werd aangegeven, dat, met het oog op de opbouw van de A-, E- en F-ring, de estergroep afkomstig uit het propiolzuurgedeelte verwijderd moet worden zonder verlies van de estergroep uit het enaminegedeelte. Afsplitsing van de *tert*-butylgroep in 60, met een gelijktijdige decarboxylatie van het ontstane keto-carbonzuur verliep in hoge opbrengst (94%) door koken in ijsazijn gedurende 3½ minuut (Schema II.8). Als enig produkt werd keton 41a geïsoleerd en hieruit blijkt, dat onder deze omstandigheden de methylestergroep stabiel is. Meer problemen ontstonden bij de pogingen de trichloorethylester van 61 te verwijderen. De reactie werd uitgevoerd in THF in aanwezigheid van zinkpoeder en een fosfaatbuffer⁵⁰. De in principe eveneens toepasbare afsplitsing met azijnzuur en zink⁵¹ kan in dit geval niet gebruikt worden, omdat ook geconjugeerde dubbele bindingen worden gereduceerd. Toepassing van de eerstgenoemde methode gaf een mengsel van

produkten waaruit slechts een geringe hoeveelheid keton **41b** (18%) kon worden geïsoleerd.



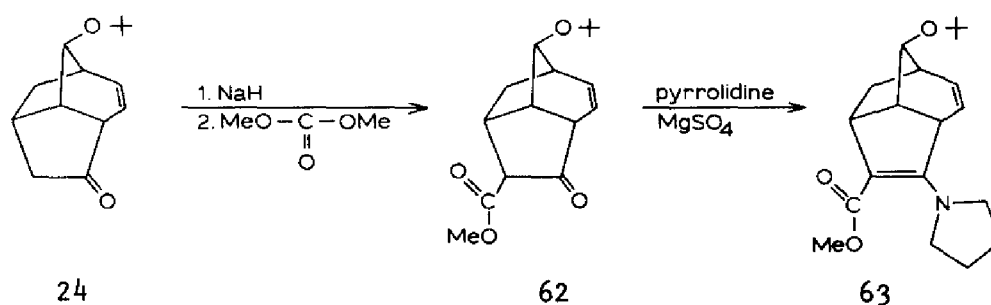
Schema II.8

Uit het bovenstaande blijkt, dat de overall-opbrengst van keton **41a/41b** verkregen via de *tert*-butylester resp. de trichloorethylester geen groot verschil vertoont. Echter, de afsplitsing van de *tert*-butylester verloopt schoon, terwijl de zink-gekatalyseerde afsplitsing van de trichloorethylester een uitgebreide chromatografische zuivering behoeft. Om die reden werd gekozen voor de *tert*-butylverbinding waarbij wij hoopten, dat de opbrengst bij toepassing op het B'/C/D-ring-systeem hoger zou zijn dan in de modelverbinding.

II.3.4 Synthese van methyl-*endo*-11-acetoxy-5-oxotricyclo[7.2.1.0^{4,10}]-dodeca-3,7-diën-8-carboxylaat (28)

Om de ringvergroting, zoals besproken in II.3.3 te kunnen toepassen op het tricyclische keton **24** moet een alkoxy-carbonylgroep worden ingevoerd. Dit kon worden bewerkstelligd door het anion van keton **24**, verkregen door reactie met één equivalent NaH, te laten reageren met dimethylcarbonaat, waarbij in 96% opbrengst β -keto-ester **62** werd ge-

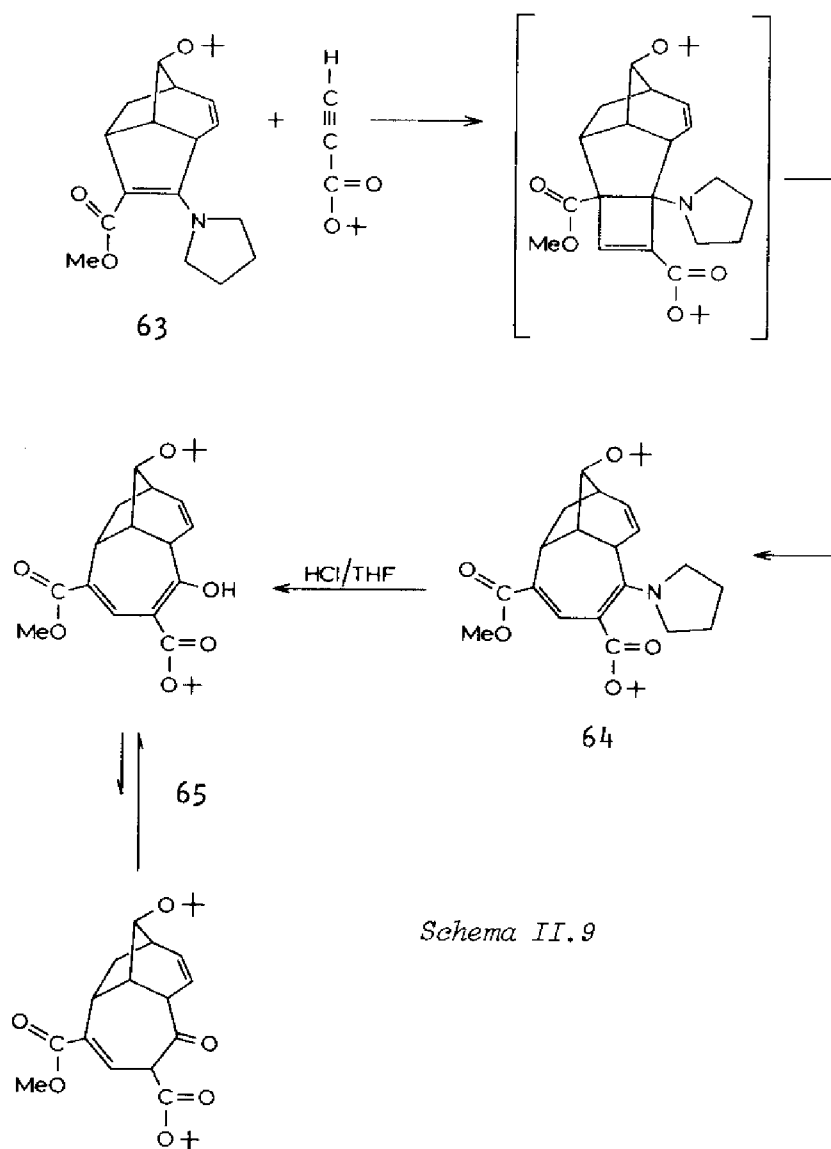
vormd⁵². Verbinding 62 kon zonder zuivering en in hoge opbrengst worden omgezet in de enamino-ester 63 door reactie met pyrrolidine in een mengsel van THF/ether in aanwezigheid van MgSO_4 ⁵³. De *p*-tolueensulfonzuur gekatalyseerde enaminevorming gaf daarentegen aanleiding tot vorming van vele nevenprodukten.



Enamino-ester 63 werd opgelost in toluen en hieraan werd toegevoegd een oplossing van *tert*-butylpropiolaat in toluen; het reactiemengsel werd vervolgens verhit op 80°C gedurende 1 uur (*Schema II.9*). Naast nog onomgezet enamino-ester 63 werd het ringvergrotingsprodukt 64 verkregen.

Hydrolyse van de pyrrolidinegroep van het ruwe reactieprodukt in verdund zoutzuur/THF-mengsel gaf verbinding 65 en de uitgangsstof 62. Na opwerking (zie Experimenteel gedeelte) werden de twee hoofdprodukten, namelijk 65 (60%) en 62 (38%) geïsoleerd. Indien rekening wordt gehouden met de hoeveelheid teruggewonnen β-keto-ester 62, dan is de opbrengst van 65 93%, berekend op 62 als uitgangsstof (over 3 stappen). Dit betekent, dat de ringvergroting in het tricyclische systeem vrijwel kwantitatief verloopt, dit in tegenstelling met het model, waar de opbrengst matig was.

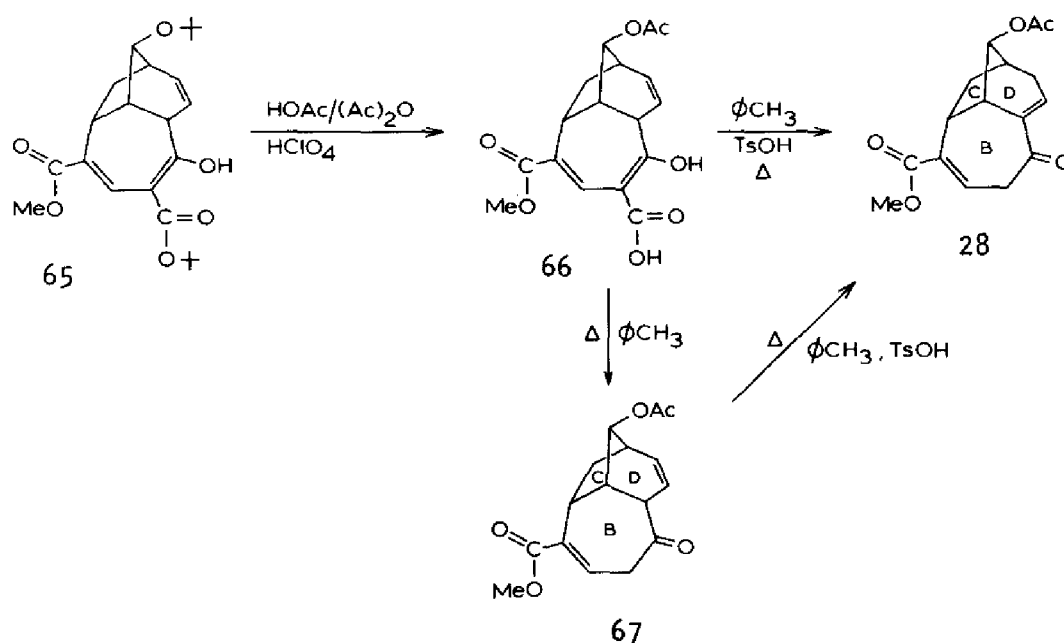
In 65 bleek het keto-enolevenwicht, evenals in 60, vrijwel geheel aan de kant van het enol te liggen.



Schema II.9

Een rechtstreekse omzetting van 65 in het gewenste keton 28 met behulp van kokend azijnzuur, zoals toegepast in het modelsysteem (zie II.3.3) bleek niet te leiden tot goede resultaten. Daarom werd een stapsgewijze omzetting toegepast. Verbinding 65 kon kwantitatief worden omgezet in het geëtholiseerde β -keto-zuur 66 door vier minuten roeren bij kamertemperatuur in een mengsel van azijnzuur, azijnzuuranhydride en perchloorzuur (Schema II.10). Onder de reactieomstandigheden werd ook de *tert*-butylether op de brug gesplitst en de gevormde alcohol direct omgezet tot de acetoxyverbinding. Decarboxylatie van 66 kon wor-

den bewerkstelligd door roeren in aceton bij kamertemperatuur, koken in toluen of in methanol in aanwezigheid van pyridine. Hierbij werd keton **67** gevormd, dat erg instabiel bleek te zijn. Koken van **66** in toluen in aanwezigheid van *p*-tolueensulfonzuur gedurende 3 uur gaf echter het keton **28**, waarin de dubbele binding in de D-ring is verschoven en daarbij in conjugatie is gekomen met de carbonylgroep in de B-ring. Verbinding **28** bleek wel stabiel te zijn. Een omzetting van **67** in **28** door koken in toluen in aanwezigheid van *p*-tolueensulfonzuur gaat slecht door de instabiliteit van **67**. Het verschuiven van de dubbele binding in de aangegeven reactietijd vereiste een minimale hoeveelheid *p*-tolueensulfonzuur. Bij gebruik van minder dan drie gewichtsprocenten werd een mengsel van de ketonen **28** en **67** verkregen.



Schema II.10

De structuur van **67** werd aan de hand van de ^1H - en ^{13}C -NMR-spectra vastgesteld. In het ^1H -NMR-spectrum werd bij $\delta = 5,89$ ppm een breed signaal van twee protonen aangetroffen, afkomstig van beide protonen aan de geïsoleerde dubbele binding in de D-ring. In het ^{13}C -NMR-spectrum werden de overeenkomstige koolstofatomen gevonden bij $\delta = 127,6$ resp. $123,7$ ppm. In het protongekoppelde spectrum werden beide signalen tot een doublet.

Het ^1H -NMR-spectrum van verbinding 28 vertoonde bij $\delta = 6.61$ ppm een multiplet van één proton, afkomstig van het proton aan de dubbele binding in de D-ring. In het ^{13}C -NMR-spectrum werden de beide koolstofatomen van de dubbele binding in de D-ring aangetroffen bij $\delta = 138,1$ ppm (s) resp. $131,3$ ppm (d).

De verkregen stabiele verbinding 28 kan als een belangrijk intermediair in de totaalsynthese van C_{19} -diterpeenalkaloïden worden beschouwd. De B-ring is zodanig gesubstitueerd, dat de mogelijkheden voor de opbouw van A-, E- en F-ring aanwezig zijn. De in de D-ring aanwezige dubbele binding biedt in principe mogelijkheden om C-2, C-3 en C-4 (*i.e.* C-8, C-15 en C-16 in C_{19} -diterpeenalkaloïden) te voorzien van een zuurstoffunctie en hiermee zijn vanuit 28 diverse typen C_{19} -diterpeenalkaloïden bereikbaar geworden (voor relevante structuren zie hoofdstuk I, *Fig. I.3*).

11.4 Experimenteel gedeelte

11.4.1 Algemeen

De IR-spectra van ca. 4% oplossingen in CHCl_3 (tenzij anders vermeld) zijn gemeten met een Perkin-Elmer 580 B spectrofotometer. De maxima zijn opgegeven in cm^{-1} ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$).

De ^1H -NMR-spectra werden gemeten met een Bruker WH-90 (90 MHz) of een Bruker WM-250 (250 MHz) spectrometer met CHCl_3 als interne standaard (tenzij anders vermeld). De ^{13}C -NMR-spectra werden gemeten met een Bruker WH-90 (22,63 MHz) of een Bruker WM-250 (62,8 MHz) spectrometer met CDCl_3 als interne standaard (tenzij anders vermeld). In zowel de ^1H -NMR als ook de ^{13}C -NMR-spectra werd CDCl_3 als oplosmiddel gebruikt. De chemische verschuiving δ is opgegeven in ppm en de koppelingsconstante J in Hz. Bij de interpretatie van de ^{13}C -NMR-spectra werd gebruik gemaakt van het boek "Handbook of ^{13}C -NMR spectra"⁵⁴. Een onzekere toekenning is aangegeven door een vraagteken. Smeltpunten werden bepaald met een Reichert polarisatiemicroscoop en zijn niet gecorrigeerd. De massaspectra werden gemeten met een Finnigan 4000 massaspectrometer (70 eV) en een Varian Mat CH_5 -DF massaspectrometer (70 eV).

Alle reacties werden in N₂-atmosfeer uitgevoerd (tenzij anders vermeld). Voor de chromatografische zuivering werd gebruik gemaakt van preparatieve dunnelaagplaten (laagdikte 2 mm) met als drager kiezelgel 60 F₂₅₄, of van "medium pressure" kolomchromatografie (mini-prep) met kiezelgel als kolommateriaal. Als elutiemiddel werd een mengsel van ethylacetaat en petroleumether 60-80°C in verschillende mengverhoudingen gebruikt. De elementairanalyses zijn uitgevoerd door het Organisch Chemisch Instituut TNO onder supervisie van de heer G.J. Rotscheid.

11.4.2 Syntheses

endo-8-tert-Butoxybicyclo[3.2.1]octa-2,6-diëen-4-endo-carbonzuur (23)

Bereiding volgens het voorschrift van Klumpp et al.²³.

endo-9-tert-Butoxytricyclo[5.2.1.0^{4,8}]dec-2-ene-5-on (24)

Het voorschrift voor de bereiding van 24 is beschreven door H. Bos^{25a}; de oxydatiestap werd door ons aanzienlijk verbeterd.

Aan een oplossing van 4 g lithium in 1 l ammoniak bij -65°C werd in 30 minuten onder krachtig roeren toegevoegd een oplossing van 4,6 g (21,1 mmol) keton 37, opgelost in 100 ml THF w.v.. Na het toevoegen werd nog 3 uur geroerd onder reflux (-33°C). De reactie werd beëindigd door in kleine porties vast NH₄Cl toe te voegen tot de blauwe kleur geheel was verdwenen. Na verdampen van de ammoniak werd het residu opgenomen in 400 ml ether en werd water toegevoegd totdat alle zouten waren opgelost. De waterlaag werd verzadigd met vast NaCl, waarna de waterlaag 3 maal geëxtraheerd werd met ether. De verzamelde etherlagen werden gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 4,80 g gele olie, die in de kou uitkristalliseerde.

Het reactieproduct (4,80 g) werd opgelost in 110 ml DMF w.v.. De oplossing werd afgekoeld tot 0°C en onder krachtig roeren werd in 10 minuten 30,2 g (86,6 mmol) pyridiniumdichromaat toegevoegd. Geroerd werd bij 0°C gedurende 7 uur. Het reactiemengsel werd uitgegoten in 1100 ml water. De waterlaag werd 6 maal geëxtraheerd met ether en de verzamelde etherlagen werden gewassen met 1N NH₄OH, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 4,47 g 24 als een gele vaste stof (96%).

Sublimatie bij 40-70°C, 0,4-0,5 mm Hg gaf 24 als een kleurloze kristallijne stof (smeltpunt: 53-57°C).

¹H-NMR: 6,03 (dd, ³J = 9,5, ³J = 6,5, 1H, H-2); 5,59 (dd, ³J = 9,5, ³J = 4, 1H, H-3); 4,04 (dd, ³J = 4, ³J = 4, 1H, H-9); 3,13 (m, 1H, H-4); 2,70 (m, 2H, H-7, H-8); 2,47-2,08 (m, 3H, H-1, H-6); 1,64-1,14 (m, 2H, H-10); 1,22 (s, 9H, C(CH₃)₃).

IR: 1740 (C=O); 1390 en 1361 (C(CH₃)₃).

Berekend voor $C_{14}H_{20}O_2$ (220,30) C: 76,32%; H: 9,15%;
gevonden C: 75,75%; H: 9,21%.

Methyl-endo-11-acetoxy-5-oxotricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodeca-3,7-diën-8-carboxylaat (28)

Aan een suspensie van 5,83 g (17,5 mmol) **66** en 221 ml toluëen w.v. werd toegevoegd 205 mg *p*-tolueensulfonzuur. Het reactiemengsel werd gekookt onder reflux gedurende 3 uur. Tijdens het koken loste **66** langzaam op. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur en verdund met ether waarna de organische laag gewassen werd met een verzadigde $NaHCO_3$ -oplossing en een verzadigde $NaCl$ -oplossing, gedroogd op $MgSO_4$, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd een bruine olie, die werd opgelost in ethylacetaat. Hieruit kristalliseerde 4,24 g **28** als een kleurloze kristallijne stof (84%; smeltpunt 116-118°C).

1H -NMR: 6,82 (ddd, $^3J = 9$, $^3J = 4$, $^4J = 1,5$, 1H, H-7); 6,61 (m, 1H, H-3); 5,11 (dd, $^3J = 4$, $^3J = 3,5$, 1H, H-11); 3,78 (ddd, $^2J = 16$, $^3J = 4$, $^5J(H-6^e, H-9) = 4$, 1H, H-6-*exo*); 3,73 (s, 3H, OCH_3); 3,54-3,21 (m, 2H, H-9, H-10); 3,02 (dd, $^2J = 16$, $^3J = 9$, 1H, H-6-*endo*); 2,89-2,34 (m, 3H, H-1, H-2); 2,17-1,83 (m, 1H, H-12-*exo*); 2,05 (s, 3H, $O=CCH_3$); 1,45-1,15 (m, 1H, H-12-*endo*).

IR (KBr): 1730 (C=O, acetoxygroep); 1709 (C=O, methylester); 1690 (C=O, keton); 1626 (C=C).

^{13}C -NMR (off-resonance): 198,7 (s, C-5); 170,8 (s, $O=CCH_3$); 167,3 (s, $COOCH_3$); 138,1 (s, C-4); 135,6 (s, C-8); 135,0 (d, C-7); 131,3 (d, C-3); 73,7 (d, C-11); 51,8 (q, $COOCH_3$); 43,8 (d, C-10); 40,2 (d en t, C-9, C-6); 36,1 (t, C-2); 31,7 (d en t, C-1, C-12); 21,0 (q, $O=CCH_3$).

Berekend voor $C_{16}H_{18}O_5$ (290,30) C: 66,19%; H: 6,25%;
gevonden C: 66,24%; H: 6,28%.

endo-7-tert-Butoxybicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diën (29)

Bereiding volgens het voorschrift van Story en Fahrenholz²⁸.

exo-10-tert-Butoxytetracyclo[4.4.0.0^{2,4}.0^{3,9}]dec-7-een-5-on (37)

Het voorschrift voor de bereiding van **37** werd ontvangen van J. Japenga en door ons op enkele punten verbeterd.

Aan een ijsgekoeld mengsel van 39,25 g (0,177 mol) carbonzuur **23**, 525 ml ether w.v. en 16 ml pyridine w.v. werd onder roeren in 1 uur toegedruppeld een oplossing van 20 ml $SOCl_2$ in 66 ml ether w.v.. De

temperatuur bleef tijdens het toevoegen tussen 0°- en 5°C en mag niet boven 15°C uitstijgen. Tijdens het toevoegen ontstond direct het pyridine-HCl-zout. Vervolgens werd de ijskoeling verwijderd en werd opgewarmd tot kamertemperatuur. Na 4½ uur roeren werd het reactiemengsel onder stikstof via een glasfilter gefiltreerd en de filterkoek uitgespoeld met ether w.v.. Het reactiemengsel werd ingedampt bij normale druk. Het restant oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd. Het indampresidu (42,5 g = 0,177 mol) werd opgelost in 260 ml ether w.v. en in 1½ uur toegedruppeld aan een ijsgekoelde oplossing van 1 l 0,4 N diazomethaan in ether. Vervolgens werd nog 45 minuten geroerd bij 0°C en het reactiemengsel weggezet bij 5°C gedurende 16 uur. Na indampen bij kamertemperatuur onder partiëel vacuüm werd diazoketon **36** verkregen (43,5 g). IR: 2105 (CH₂=N₂); 1655 (C=O); 1390 en 1359 (C(CH₃)₃).

Het lichtbruine indampresidu werd opgelost in 400 ml cyclohexaan p.a. en in 30 minuten toegevoegd aan een kokende suspensie van 900 ml cyclohexaan p.a. en 12 g koperbrons. Tijdens het toedruppelen van het diazoketon **36** werd elke vijf minuten 7,2 g koperbrons toegevoegd (totaal 36 g). Na het toevoegen werd nog 1 uur gekookt onder reflux. Na afkoelen werd het reactiemengsel gefiltreerd over hyflo. Indampen onder partiëel vacuüm gaf 43,25 g donkerbruin residu, dat geen absorptie in het IR vertoonde bij 2105 cm⁻¹ t.g.v. de diazogroep. Het residu werd gesublimeerd bij 140-150°C, 10⁻² mm Hg. Het sublimaat werd gekristalliseerd uit ether. Verkregen werd 12,42 g **37** als een lichtgele kristallijne stof (smeltpunt 89-91°C, lit.^{24b} smeltpunt 84-86°C). De opbrengst, berekend op carbonzuur **23** is 32,2%.

¹H-NMR: 6,24-5,56 (m, 2H, H-7, H-8); 4,11 (dd, ³J = 5,5, ³J = 2,5, 1H, H-10); 3,07-2,41 (m, 4H, H-1, H-4, H-6, H-9), 2,19-1,63 (m, 2H, H-2, H-3); 1,16 (s, 9H, C(CH₃)₃).

IR: 1701 (C=O); 1387 en 1361 (C(CH₃)₃).

Berekend voor C₁₄H₁₈O₂ (218,28) C: 77,03%; H: 8,31%;
gevonden C: 76,92%; H: 8,19%.

Methyl-4-oxocyclohept-1-een-1-carboxylaat (41a)

Een oplossing van 18,3 g (68 mmol) **60** in 400 ml ijsazijn en 2,75 g *p*-tolueensulfonzuur werd geplaatst in een oliebad van 150°C. Nadat het reactiemengsel 4 minuten had gekookt werd afgekoeld tot 0°C in een ijs/waterbad. Het reactiemengsel werd vervolgens in vacuüm bij 45-50°C ingedampt; het indampresidu werd opgelost in ether en aan deze oplossing werd water toegevoegd. Met vast NaHCO₃ werd het resterende azijnzuur geneutraliseerd. De basische waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd met ether en het totale etherextract werd gewassen met met een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 10,72 g (94%) **41a** als een oranjebruine olie, zuiver volgens TLC (SiO₂, CHCl₃).

¹H-NMR: 6,86 (tt, ³J = 6, ³J = 1, 1H, H-2); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 3,33

(dt, $^3J = 6$, $^4J = 1$, 2H, H-3); 2,72-2,48 (m, 4H, H-5, H-7); 2,15-1,87 (m, 2H, H-6).

IR: 1708 (breed signaal, C=O, ester + keton); 1646 (C=C).

(M) Ethyl-2-N-pyrrolidinylcyclopent-1-ene-1-carboxylaat (54a/54b)

Bereiding volgens voorschrift van M.E. Kuehne⁴⁹.

3-tert-Butyl-1-methyl-4-N-pyrrolidinylcyclohepta-1,3-diene-1,3-dicarboxylaat (58)

Aan een oplossing van 36,9 g (0,19 mol) 54a in 90 ml toluen w.v. werd in 15 minuten toegedruppeld een oplossing van 23,9 g (0,19 mol) tert-butylpropiolaat in 90 ml toluen w.v.. Na het toevoegen werd nog 10 minuten geroerd bij kamertemperatuur, gevolgd door 1 uur bij 80°C. Na afkoelen werd weer in 15 minuten toegedruppeld een oplossing van 19,1 g (0,15 mol) tert-butylpropiolaat in 72 ml toluen w.v. en de boven beschreven procedure werd herhaald. Na afkoelen werd opnieuw in 15 minuten een oplossing van 14,3 g (0,11 mol) tert-butylpropiolaat toegedruppeld in 54 ml toluen w.v. en opnieuw geroerd bij kamertemperatuur en bij 80°C. Na afkoelen werd het reactiemengsel ingedampt in vacuüm. Verkregen werd een bruine olie, die werd opgelost in ether. Hieruit kristalliseerde 25,6 g (42%) 58 als een fel gele kristallijne stof (smeltpunt 152-154°C).

1H -NMR: 7,74 (s, 1H, H-2); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 3,59-3,38 (m, 4H, CH₂NCH₂); 2,47-2,16 (m, 6H, H-5, H-6, H-7); 2,06-1,86 (m, 4H, CH₂CH₂NCH₂CH₂); 1,51 (s, 9H, C(CH₃)₃).

IR: 1655 en schouder bij 1680 (C=C resp. C=O).

1-Ethyl-3-β,β,β-trichloorethyl-4-N-pyrrolidinylcyclohepta-1,3-diene-1,3-dicarboxylaat (59)

Aan een oplossing van 627 mg (3 mmol) 54b in 1,5 ml toluen w.v. werd in 10 minuten toegedruppeld een oplossing van 950,4 mg (3 mmol) β,β,β-trichloorethylpropiolaat (63,6%) in 1,5 ml toluen w.v.. Na het toevoegen werd nog 15 minuten geroerd bij kamertemperatuur, gevolgd door 1 uur bij 80°C. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd het reactiemengsel ingedampt in vacuüm. Verkregen werd een roodbruine olie, die werd opgelost in ether. Hieruit kristalliseerde 518,5 mg (42%) 59 als een geeloranje kristallijne stof (smeltpunt 145-146°C)..

1H -NMR: 8,09 (s, 1H, H-2); 4,84 (s, 2H, OCH₂CCl₃); 4,23 (q, $^3J = 7$, 2H, OCH₂CH₃); 3,70-3,47 (m, 4H, CH₂NCH₂); 2,56-2,28 (m, 6H, H-5, H-6, H-7); 2,19-1,94 (m, 4H, CH₂CH₂NCH₂CH₂); 1,34 (t, $^3J = 7$, 3H, OCH₂CH₃).

3-*tert*-Butyl-1-methyl-4-hydroxycyclohepta-1,3-diën-1,3-
-dicarboxylaat (60)

Een oplossing van 23,0 g (72 mmol) *58* in 275 ml THF en 275 ml 1 N zoutzuur werd krachtig geroerd bij kamertemperatuur gedurende 21 uur. Tijdens de reactie kan het reactiemengsel heterogeen worden, hetgeen kan worden opgeheven door toevoegen van extra THF. Het reactiemengsel werd in vacuüm bij 50°C ingedampt totdat alle THF was verdwenen. In de resterende waterlaag kristalliseerde *60* uit. Door afzuigen via een Büchner-trechter, wassen van de filterkoek met koud water en drogen in vacuüm bij 50°C in aanwezigheid van P₂O₅ gedurende 20 uur, werd 18,3 g *60* (95%) als een lichtgele kristallijne stof verkregen (smeltpunt 89-90°C).

¹H-NMR: 14,09 (s, 1H, OH); 7,65 (bs, 1H, H-2); 3,77 (s, 3H, OCH₃); 2,66-2,44 (m, 4H, H-5, H-7); 2,32-1,92 (m, 2H, H-6); 1,56 (s, 9H, C(CH₃)₃).

IR: 1696 (C=O, methylester); 1647 (C=O, *tert*-butylester); 1585 (C=C).

1-Ethyl-3-β,β,β-trichloorethyl-4-hydroxycyclohepta-1,3-diën-1,3-
-dicarboxylaat (61)

Bereiding uit *59*, analoog aan de synthese van *60*.

Opbrengst: 92%, lichtgele kristallijne stof (smeltpunt 45-50°C).

¹H-NMR: 13,02 (s, 1H, OH); 7,81 (bs, 1H, H-2); 4,90 (s, 2H, OCH₂CCl₃); 4,12 (q, ³J = 7, 2H, OCH₂CH₃); 2,74-2,53 (m, 4H, H-5, H-7); 2,33-1,89 (m, 2H, H-6); 1,32 (t, ³J = 7, 3H, OCH₂CH₃).

Methyl-*endo*-9-*tert*-butoxy-5-oxotricyclo[5.2.1.0^{4,8}]dec-2-*een*-6-
-carboxylaat (62)

Aan een suspensie van 3,74 g (90 mmol) 57,5% NaH (3 maal gewassen met ether w.v.) in 150 ml dimethylcarbonaat (vers gedestilleerd) werd toegevoegd 6,60 g (30 mmol) keton *24*. De suspensie werd gekookt onder reflux gedurende 4 uur. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot 0°C, aangezuurd met 4N azijnzuur en 2 maal geëxtraheerd met ether. De verzamelde etherlagen werden gewassen met verzadigde NaHCO₃-oplossing en verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd een bruine olie, die werd opgelost in petroleumether 40-60°C. Hieruit kristalliseerde *62* als een geelbruine kristallijne stof (78,5%; smeltpunt 71-76°C).

¹H-NMR: 6,07 (dd, ³J = 9, ³J = 7, 1H, H-2); 5,60 (ddd, ³J = 9, ³J = 4,5, ⁴J = 1, 1H, H-3); 4,05 (dd, ³J = 4,5, ³J = 4,5, 1H, H-9); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 3,43-3,19 (m, 2H, H-4, H-6); 3,16-2,71 (m, 1H, H-7);

2,52-2,24 (m, 2H, H-1, H-8); 1,75-1,09 (m, 2H, H-10); 1,22 (s, 9H, C(CH₃)₃).

IR: 1750 (C=O, keton); 1725 (C=O, ester).

Berekend voor C₁₆H₂₂O₄ (278,34) C: 69,04%; H: 7,97%;
gevonden C: 69,06%; H: 7,94%.

6-tert-Butyl-8-methyl-5-hydroxy-endo-11-tert-butoxytricyclo-
[7.2.1.0^{4,10}]dodeca-2,5,7-triën-6,8-dicarboxylaat (65)

Aan een ijsgekoelde suspensie van 13,44 g (48,3 mmol) 62, 70 ml ether w.v., 27 ml THF w.v. en 2,83 g MgSO₄ w.v. werd in 5 minuten toege-
druppeld 5,75 ml pyrrolidine w.v.. Vervolgens werd het reactiemengsel
op kamertemperatuur gebracht en nog 15 ml THF w.v. toegevoegd. Met
tussenposen van 30 minuten werd 3 maal 2,12 g MgSO₄ w.v. toegevoegd,
gevolgd door 1½ uur roeren bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel
werd via een vouwfilter gefiltreerd en de filterkoek gewassen met
ether w.v.. Het filtraat werd in vacuüm ingedampt. Verkregen werd
15,55 g 63 (97%) als een bruin schuim.

Het indampresidu (15,55 g = 47 mmol) werd in 60 ml toluen w.v. opge-
lost en in 15 minuten werd bij kamertemperatuur een oplossing van
5,92 g (47 mmol) tert-butylpropiolaat in 60 ml toluen w.v. toege-
druppeld. Vervolgens werd 15 minuten geroerd bij kamertemperatuur, ge-
volgd door 1 uur bij 80°C. Na afkoelen werd het reactiemengsel inge-
dampt in vacuüm en werd een geelbruin schuim verkregen (mengsel van
63 en 64), dat werd opgelost in 250 ml THF en 250 ml 0,3 N zoutzuur.
Gedurende 16 uur werd het reactiemengsel krachtig geroerd bij kamer-
temperatuur. Het reactiemengsel werd in vacuüm ingedampt totdat alle
THF was verwijderd. De resterende waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd
met ether en de verzamelde etherlagen werden gewassen met verzadigde
NaHCO₃-oplossing en met verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄,
gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd een bruine olie,
die werd opgelost in ether. Uit de etheroplossing kristalliseerde 65 als
een lichtgele kristallijne stof (smeltpunt 122-124°C). Verkregen werd
11,29 g 65 (60%) en 5,16 g (38%) 62. De opbrengst van 65 is 93%, be-
rekend op omgezet 62.

¹H-NMR: 14,33 (s, 1H, OH); 7,56 (d, ⁴J = 2, 1H, H-7); 5,98-5,68 (m,
1H, H-2); 5,27 (ddd, ³J = 9,5, ³J = 2, ⁴J = 2, 1H, H-3); 4,11 (breed
signaal, 2H, H-4, H-11); 3,74 (s, 3H, OCH₃); 3,58-3,16 (m, 1H, H-9);
2,63-2,11 (m, 3H, H-1, H-10, H-12-*exo*); 1,74-1,34 (m, 1H, H-12-*endo*);
1,56 (s, 9H, C(CH₃)₃, ester); 1,23 (s, 9H, C(CH₃)₃, ether).

Berekend voor C₂₃H₃₂O₅ (404,49) C: 68,29%; H: 7,97%;
gevonden C: 68,49%; H: 8,01%.

endo-11-Acetoxy-5-hydroxy-8-methoxycarbonyltricyclo[7.2.1.0^{4,10}]-
dodeca-2,5,7-triën-6-carbonzuur (66)

Een oplossing van 2,02 g (5 mmol) **65** in 40,4 ml ijsazijn en 10,1 ml azijnzuuranhydride werd afgekoeld tot 0°C. Onder roeren werd toegevoegd 2,02 ml 70% HClO₄. Na het toevoegen werd snel opgewarmd tot kamertemperatuur. Na 4 minuten werd het reactiemengsel opnieuw afgekoeld tot 0°C en uitgegoten in 800 ml ijs/water-mengsel, waarbij onmiddellijk een witte vaste stof ontstond. De waterlaag werd 2 maal geëxtraheerd met ether. De verzamelde etherlagen werden 2 maal gewassen met verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 1,63 g (97,5%) **66** als een lichtgele vaste stof (smeltpunt 121-123°C).

¹H-NMR: 13,78 (s, 1H, OH); 7,59 (d, ⁴J = 2, 1H, H-7); 6,01-5,75 (m, 1H, H-2); 5,42-5,11 (m, 2H, H-3, H-11); 3,98 (breed signaal, 1H, H-4); 3,77 (s, 3H, OCH₃); 3,63-3,30 (m, 1H, H-9); 2,80-2,36 (m, 3H, H-1, H-10, H-12-*exo*); 2,14 (s, 3H, O=CCH₃); 1,90-1,25 (m, 1H, H-12-*endo*).

Berekend voor C₁₇H₁₈O₇ (334,31) C: 61,07%; H: 5,43%;
gevonden C: 60,85%; H: 5,42%.

Methyl-endo-11-acetoxy-5-oxotricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodeca-2,7-diën-
-8-carboxylaar (67)

Een suspensie van 83,5 mg (0,25 mmol) **66** in 2 ml toluen werd verwarmd tot 110°C. Tijdens het verwarmen loste **66** langzaam op. Na 20 minuten bij 110°C werd het reactiemengsel afgekoeld tot kamertemperatuur, verdund met ether en gewassen met een verzadigde NaHCO₃-oplossing en een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 66,6 mg **67** als een lichtgeel schuim (92%).

¹H-NMR: 6,79-6,60 (m, 1H, H-7); 5,89 (breed signaal, 2H, H-2, H-3); 5,17 (dd, ³J = 4, ³J = 4, 1H, H-11); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 3,84-3,40 (m, 2H, H-6, H-9); 3,12 (dd, ²J = 15,5, ³J = 8,5, 1H, H-6); 3,21-3,00 (m, 1H, H-10); 2,71-2,17 (m, 2H, H-1, H-5); 2,07 (s, 3H, O=CCH₃); 1,68-1,06 (m, 2H, H-12).

¹³C-NMR: (22,63 MHz; off-resonance): 203,9 (s, C-5); 171,0 (s, OCOCH₃?); 167,4 (s, COOCH₃?); 136,9 (s, C-8); 131,1 (d, C-7); 127,6 (d, C-2); 123,7 (d, C-3); 75,1 (d, C-11); 52,1 (q, COOCH₃); 51,9 (d, C-4); 41,0 (t, C-6); 38,7 (2 x d, C-9 en C-10); 35,1 (d, C-1); 29,4 (t, C-12); 21,0 (q, OCOCH₃).

HOOFDSTUK III

MODELONDERZOEK VOOR DE CONSTRUCTIE VAN DE A-RING VAN C₁₉-DITERPEENALKALOÏDEN

III.1 Inleiding

Bij de constructie van de A-ring van C₁₉-diterpeenalkaloïden wordt de strategie van de synthese steeds bepaald door een aantal voorwaarden waaraan voldaan moet worden. In de eerste plaats bevindt zich in de meeste C₁₉-diterpeenalkaloïden op C-1 een hydroxy- of methoxygroep, die meestal de α -configuratie heeft (dwz. *cis* ten opzichte van de N-brug; Fig. III.1). In de tweede plaats moeten C-4 en C-11 zodanig gesubstitueerd zijn, dat dit uitzicht biedt op aanhechting van de E- en F-ring. In de derde plaats zijn de A- en B-ring in C₁₉-diterpeenalkaloïden *trans* verknoopt met een β -configuratie voor het proton op C-5. Tenslotte wordt de stereochemische relatie tussen de A- en C-ring bepaald door de β -stand van de protonen op C-9 en C-10.

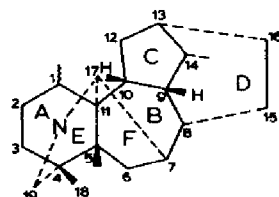
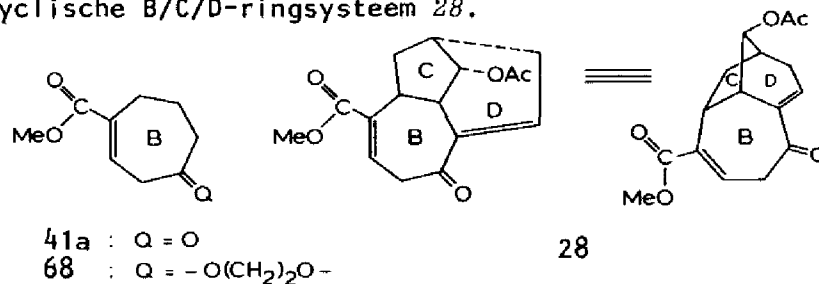
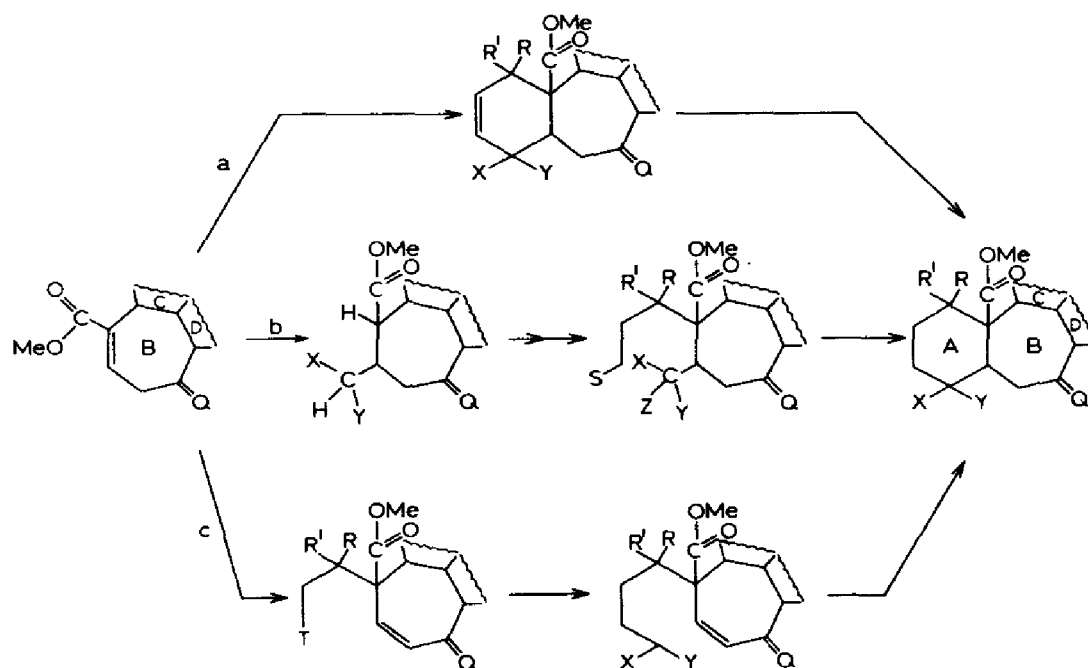


Fig. III.1

De mogelijkheden van de vorming van de A-ring werden aanvankelijk onderzocht in de verbindingen 41a en 68, als model voor de B-ring van het tricyclische B/C/D-ringsysteem 28.



De in de B-ring van 28 aanwezige functionele groepen bieden in principe de mogelijkheid de A-ring met een zuurstoffunctie op C-1^{*} via verschillende benaderingen, zoals in *Schema III.1* is weergegeven, op te bouwen. Een Diels-Alder-reactie (a) met een geschikt diëen vormt de A-ring in één stap. De beide andere mogelijkheden (b en c) gaan uit van een stapsgewijze opbouw vanuit één van beide aanhechtspunten aan de B-ring (C-5 en C-11).



Q = O; O(CH₂)₂O; H₂

R = OH; OP; O

X en Y: functionele groepen nodig voor de vorming van de E-ring

S : functionele groep nodig voor ringsluiting

T : functionele groep nodig voor ketenverlenging

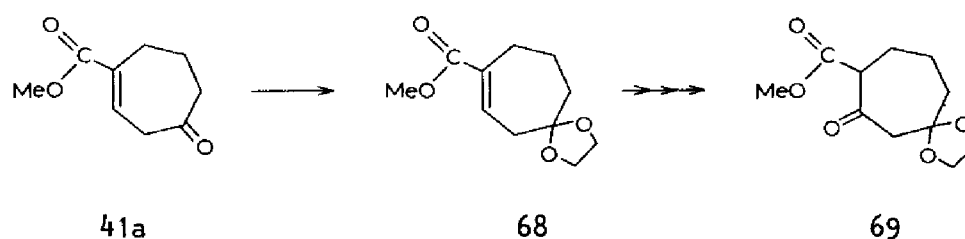
P en Z: beschermende groepen

Schema III.1

*) Terwille van de duidelijkheid wordt in de tekst van dit hoofdstuk de nummering van C₁₉-diterpeenalkaloïden, zoals weergegeven in *Fig. III.1* aangehouden, ook al betreft het intermediairen met deelstructuren, die op zichzelf een eigen, afwijkende systematische nummering hebben. In het experimentele gedeelte worden naamgeving en nummering volgens de IUPAC-regels gebruikt.

In *III.2* zijn de (negatieve) resultaten beschreven van de pogingen om aan de modelverbindingen *41a* en *68*, vanuit de α,β -onverzadigde ester-groep, de gesubstitueerde A-ring te bevestigen.

In ons laboratorium werd al eerder onderzoek verricht naar de opbouw van de A-ring van C_{19} - en C_{20} -diterpeenalkaloïden. Hierbij werd uitgegaan van een cyclische β -keto-ester als model voor de B-ring^{26,27}. Gezien de negatieve resultaten met de α,β -onverzadigde esters *41a* en *68* werd besloten deze om te zetten in de β -keto-ester *69*. De synthese van *69* is beschreven in *III.3*.

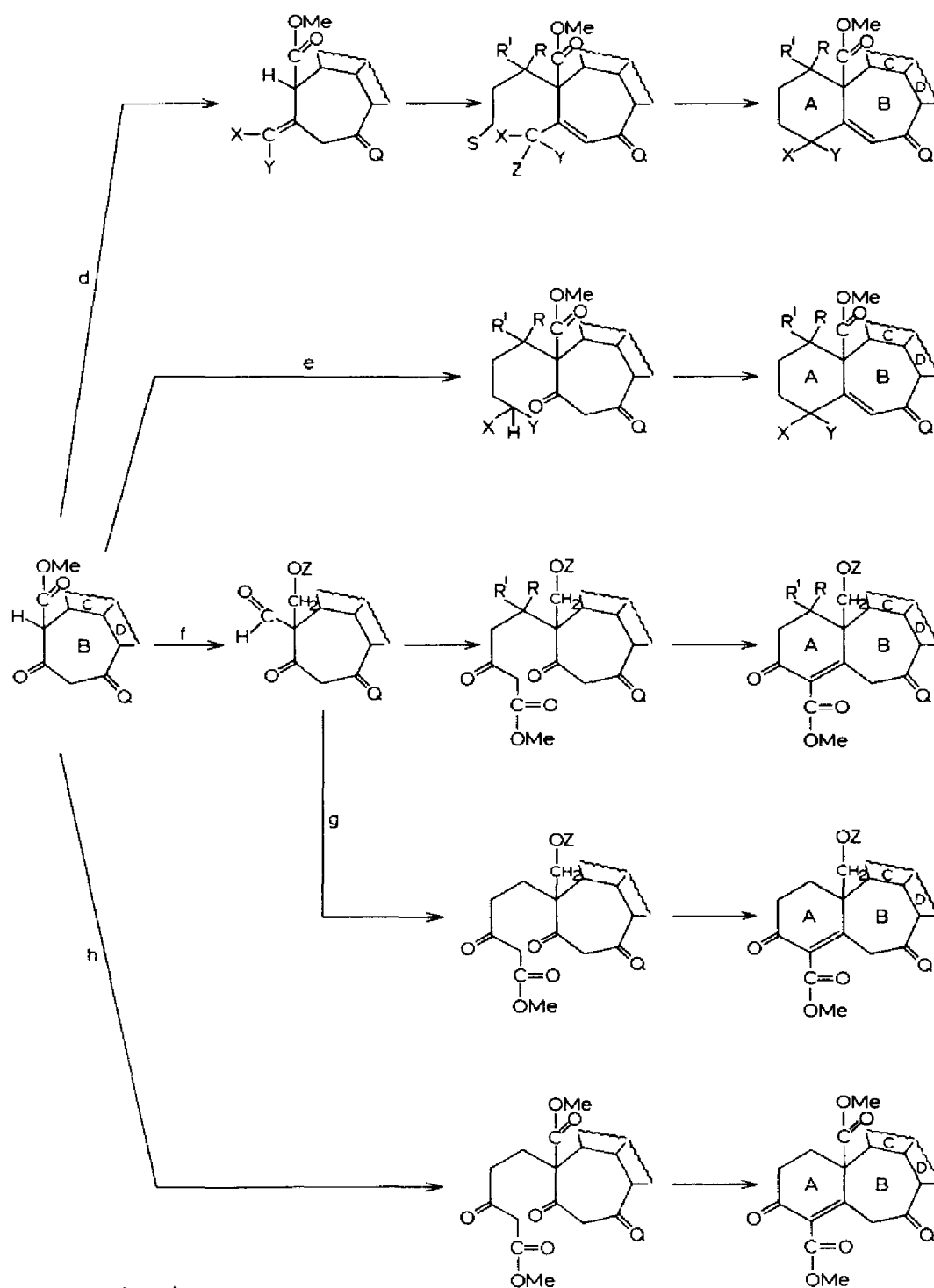


Er zijn een aantal mogelijkheden om, uitgaande van deze β -keto-ester, de aanhechting van de A-ring met de benodigde substituenten te bewerkstelligen. De door ons onderzochte mogelijkheden zijn in *Schema III.2* weergegeven.

In alle eindprodukten bevindt zich in de A- of B-ring een dubbele binding; deze biedt de mogelijkheid om op C-6 de alkoxygroep in te voeren, die in zeer veel C_{19} -diterpeenalkaloïden aanwezig is.

In *III.4* zijn de pogingen beschreven om de A-ring op te bouwen volgens de in *Schema III.2* weergegeven wegen. Helaas bleek het nog niet mogelijk de A-ring met een zuurstoffunctie op C-1 te vormen, omdat afsplitsing van deze groep optrad tijdens de pogingen tot ringsluiting (*Schema III.2, f*). Van deze afsplitsing werd echter met succes gebruik gemaakt voor de aanhechting van de A-ring van het type C_{19} -diterpeenalkaloïde, dat in plaats van op C-1 op C-3 een zuurstoffunctie draagt (*Schema III.2, g*). Een variant van deze benadering, die in reactieweg *h* is weergegeven en tot een overeenkomstig resultaat leidde, wordt in *III.4.5* besproken.

Alle in *Schema III.2* aangegeven synthesesewegen werden in eerste instantie getest met een verder vereenvoudigde modelverbinding, namelijk (m)ethyl-2-oxocycloheptaan-1-carboxylaat ($Q=H_2$).



Q = O; O(CH₂)₂O; H₂

R = OH; OP; O

X en Y : functionele groepen nodig voor de vorming van de E-ring

S : functionele groep nodig voor de ringsluiting

P en Z : beschermende groepen

Schema III.2

III.2 Modelreacties voor de constructie van de A-ring met een zuurstoffunctie op C-1, uitgaande van de α,β -onverzadigde esters 41a en 68

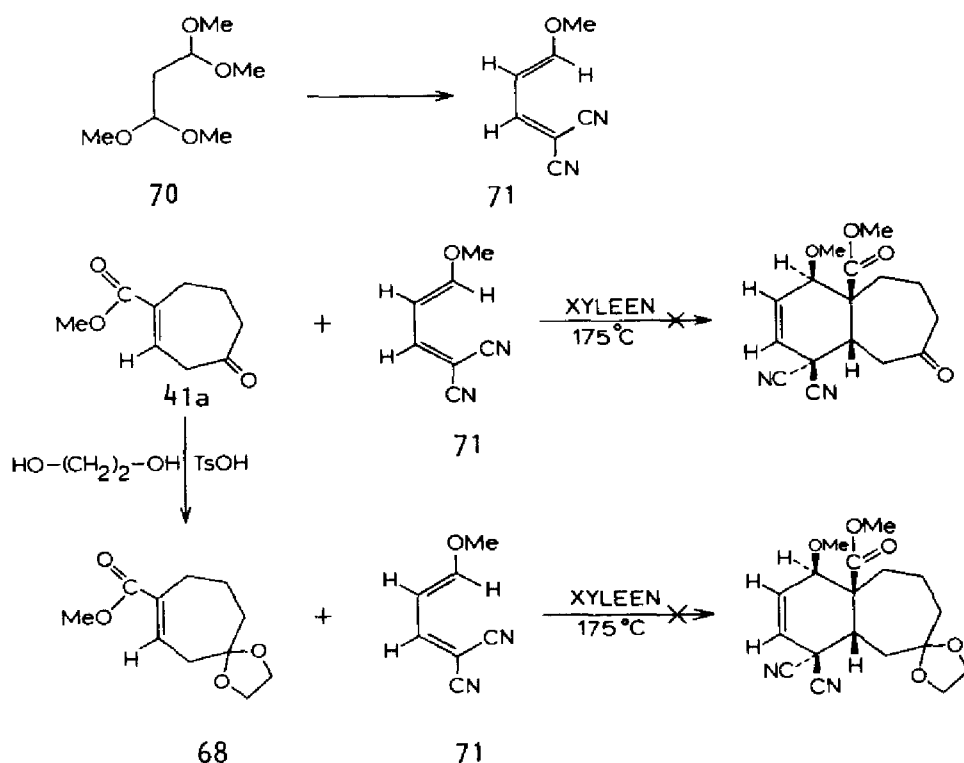
III.2.1 De Diels-Alder-reactie

De α,β -onverzadigde estergroep, aanwezig in de modelverbindingen 41a en 68, zou kunnen dienen als diënofiel in een Diels-Alder-reactie (*Schema III.1,a*) in analogie met de overeenkomstige 6-ringverbinding, die een Diels-Alder-produkt geeft in de reactie met een 1,3-gesubstitueerd diëen⁵⁵. Het eventuele reactieprodukt heeft echter een *cis*-verknoping van de ringen A en B, in tegenstelling tot een *trans*-verknoping zoals in alle bekende C₁₉-diterpeenalkaloïden voorkomt. Voorzien werd, dat deze isomerisatie zou kunnen worden bewerkstelligd door middel van een later op C-6 aan te brengen carbonylgroep, die bovendien tot de tenslotte op C-6 benodigde alkoxygroep (of hydroxygroep) zou kunnen worden omgezet. De syntheseopzet stelt ook eisen aan het te gebruiken diëen; immers, C-1 moet na de reactie een zuurstoffunctie dragen en C-4 moet zodanig gesubstitueerd zijn of kunnen worden, dat dit uitzicht biedt op de constructie van de E-ring. Dit betekent, dat het diëen op de 1- en 4-plaats verschillend gesubstitueerd moet zijn en wel bij voorkeur met een OR-groep op C-1 en twee groepen van het type CO(OR) en/of CN op C-4. Door de aard van deze substituenten zal het diëen echter een push-pull karakter hebben, hetgeen een sterk nadelig effect heeft op de reactiviteit in de Diels-Alder-reactie. Bovendien bezit een 1,4-gesubstitueerd diëen veelal de *s-trans* conformatie, terwijl voor het verlopen van een Diels-Alder-reactie de *s-cis* conformatie vereist is.

Het 1,1-dicyano-4-methoxy-1,3-butadiëen 71, dat werd bereid uit 1,1,3,3-tetramethoxypropaan 70 en malononitril in aanwezigheid van ZnCl₂ en azijnzuuranhydride⁵⁶, bezit een geschikt substitutiepatroon. Reactie van 71 met diënofiel 41a gaf na verhitten in een gesloten vat bij 175°C gedurende 18 uur een donkergekleurd residu, waaruit behalve een kleine hoeveelheid uitgangsstof, geen identificeerbaar produkt kon worden geïsoleerd (*Schema III.3*).

Eenzelfde negatief resultaat werd verkregen door reactie van verbinding 68 met diëen 71. Zoals al werd aangegeven, reageert het 6-ring analogon

van 68 met 1,3-gesubstitueerde diënen, echter pas bij hoge temperaturen en na lange reactietijden⁵⁵, hetgeen wijst op een geringe reactiviteit van dit diënofiel. Dit werd voor de verbindingen 41a en 68 bevestigd door het niet optreden van een Diels-Alder-reactie met 1,4-diacetoxy-1,3-butadiën, waarvan bekend is, dat het met methylacrylaat reageert tot een Diels-Alder-produkt⁵⁷. Omdat onder deze omstandigheden zelfs geen reactie tot stand gebracht kon worden met 1,4-diacetoxy-1,3-butadiën, rees sterke twijfel aan de principiële mogelijkheid van een Diels-Alder-reactie onder uitsluitend thermische condities.



Schema III.3

De teervorming, die optrad tijdens de bovengenoemde reacties, wees bovendien op thermische instabiliteit van de reagentia. Om een Diels-Alder-reactie van temperatuur gevoelige of weinig reactieve stoffen mogelijk te maken, wordt vaak een Lewis-zuur, bijvoorbeeld AlCl₃, als katalysator toegevoegd. Ook is de laatste jaren veel aandacht be-

steed aan het uitvoeren van Diels-Alder-reacties onder zeer hoge druk (10-20 kbar)^{58,59,60}. Door een negatieve waarde van ΔV^\ddagger (het activeringsvolume) neemt de reactiesnelheid sterk toe. Deze toename wordt ook bereikt door gebruik te maken van een 1,3-gesubstitueerd diëen zoals 1-methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadiëen. De trimethylsilyl-enoethergroep, die in het Diels-Alder-adduct aanwezig is, hydrolyseert gemakkelijk tot het overeenkomstige keton. Echter, tijdens de hydrolyse gaat ook de methoxygroep door eliminatie verloren⁶¹.

De bovengenoemde mogelijkheden zouden wellicht alsnog kunnen leiden tot een succesvolle synthese van de A-ring, indien het mogelijk is een geschikt gesubstitueerd diëen te verkrijgen, dat enerzijds de aanhechting van de E-ring mogelijk maakt en anderzijds de Diels-Alder-reactie bevordert.

III.2.2 De Michaël-reactie

Zoals in *Schema III.1,b* al is aangegeven, kan de A-ring ook worden opgebouwd in een aantal reactiestappen, met de α,β -onverzadigde ester *41a* of *68* als uitgangsstof.

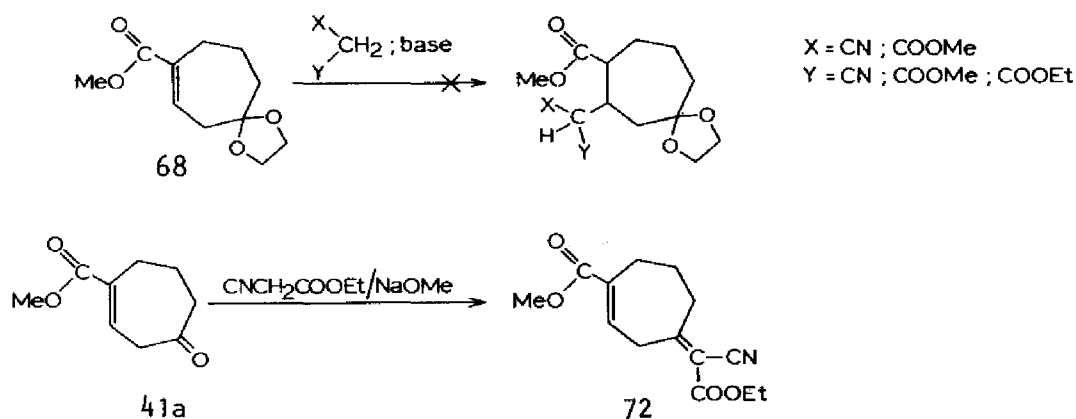
Het aanbrengen van C-4 zou kunnen worden bewerkstelligd met een Michaël-reactie, waarbij de α,β -onverzadigde estergroep als acceptor dienst kan doen. De Michaël-donor moet een nucleofiel zijn, dat onder invloed van een katalytische hoeveelheid base kan adderen aan de elektrofiele dubbele binding en daarbij zodanig is gesubstitueerd, dat de mogelijkheden voor de aanhechting van de E-ring aanwezig zijn. Alle stappen in een Michaël-reactie, dus ook de snelheidsbepalende stap, *i.e.* de vorming van de koolstof-koolstof binding, zijn reversibel. Een gunstige ligging van het evenwicht wordt verkregen als de uitgangsstof een sterker zuur is dan het produkt en het reactiemedium in staat is het produktanion te protoneren. Om nevenreacties, die mogelijk zijn onder invloed van de aanwezige base, te minimaliseren, worden zo mild mogelijke omstandigheden toegepast, zoals het gebruik van een relatief zwakke base, een korte reactietijd en een lage temperatuur.

Als Michaël-acceptor werd in de eerste plaats verbinding *68* gebruikt, omdat *41a* een vrije carbonylgroep draagt, waardoor onder de gebruikelijke reactieomstandigheden naast de Michaël-reactie een

Knoevenagel-condensatie kan optreden. Als Michaël-donor werden de malonzuurderivaten malononitril, dimethylmalonaat en ethylcyanoacetaat ingezet, zodat in een eventueel Michaël-adduct met 68 het aangebrachte koolstofatoom (C-4) functionele groepen draagt, die geschikt zijn voor de opbouw van de E-ring.

Reactie van verbinding 68 met de bovengenoemde malonzuurderivaten in methanol met als base benzyl-trimethylammoniumhydroxide (Triton B) of NaOMe gaf echter geen Michaël-reactieproduct. Het evenwicht van de reactie lag kennelijk aan de kant van de uitgangsstoffen, hetgeen mede bepaald zou kunnen worden door sterische hindering veroorzaakt door de dioxolaangroep. Echter, reactie van de niet-beschermdere verbinding 41a met ethylcyanoacetaat in methanol met NaOMe als base, gaf evenmin het gewenste Michaël-product; wel werd een kleine hoeveelheid van het Knoevenagel-product 72 gevormd. Het fluoride-ion, dat zich in een aprotisch oplosmiddel als een matig sterke base gedraagt, is met succes toegepast als katalysator in een Michaël-reactie^{62,63}.

Echter, een oplossing van verbinding 68 en malononitril in acetonitril in aanwezigheid van $\text{KF} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en $(\text{Bu})_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ gaf na 16 uur bij kamertemperatuur alleen de uitgangsstoffen terug (Schema III.4).



Schema III.4

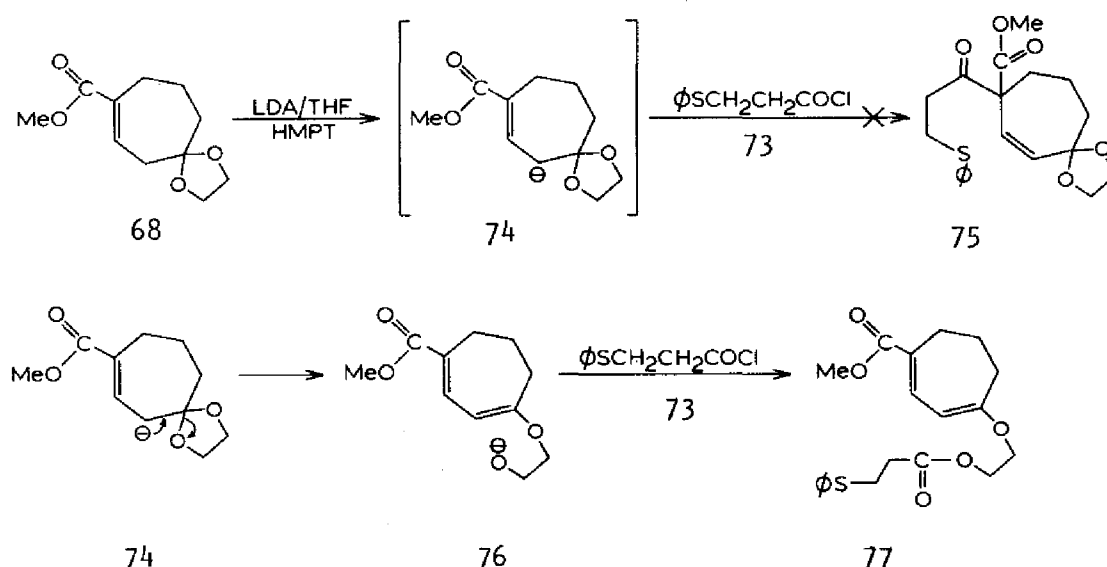
Indien sterische factoren verantwoordelijk zijn voor het falen van deze Michaël-additie, dan zou de reactie, evenals bij de Diels-Alder reactie, kunnen worden uitgevoerd onder zeer hoge druk

(15 kbar)^{64,65}. Een andere mogelijkheid is gebruik te maken van het feit, dat tetracarbonylijzercomplexen van α,β -onverzadigde esters actieve elektrofielen zijn en zeer gevoelig voor een nucleofiele additie^{66,67}. Een reactie met een malonzuurderivaat zou dan kunnen leiden tot Michaël-reactieproducten.

III.2.3 Acylering van de α,β -onverzadigde ester 68

In de literatuur is beschreven, dat α,β -onverzadigde esters in aanwezigheid van een sterke base gealkyleerd kunnen worden op het α -koolstofatoom^{68,69}. Door een acylering uit te voeren op deze positie wordt C-1 in de modelverbinding 68 van de gewenste zuurstoffunctie voorzien. Het voor deze reactie te gebruiken zuurchloride dient echter de mogelijkheid te bieden van een verdere opbouw van de A-ring. Zuurchloride 73 voldoet aan deze voorwaarde; immers, de thiofenolgroep kan na oxydatie van het zwavelatoom thermisch worden afgesplitst onder vorming van een geconjugeerde dubbele binding⁷⁰, die geschikt is als Michaël-acceptor (*Schema III.1,c*).

Verbinding 68 werd toegevoegd aan LDA in een mengsel van HMPT en THF bij -78°C , gevolgd door het zuurchloride 73. De toevoeging van HMPT is noodzakelijk om het nucleofiele karakter van LDA zodanig te wijzigen, dat het niet addeert aan de α,β -onverzadigde ester⁶⁹. Na opwerken van het reactiemengsel bleek naast de uitgangsstof (ca. 26%) geen α -acyleringsprodukt 75 aanwezig te zijn. Wel werd het O-acyleringsprodukt 77 gevonden (ca. 13%), dat ontstaan was door ringopening van de dioxolaangroep na vorming van het anion 74, gevolgd door reactie van de resulterende enolether 76 met zuurchloride 73 (*Schema III.5*). Na verlaging van de temperatuur tot -100°C werd evenmin een α -acyleringsprodukt gevonden. De enige identificeerbare producten waren nu de uitgangsstof, difenyldisulfide en het reactieprodukt van zuurchloride 73 met LDA.



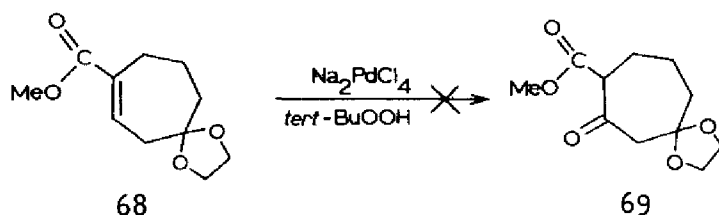
Schema III.5

Door het ontstaan van enolether 76 (en de daarop volgende reactie met zuurchloride 73) was deze benadering voor de aanhechting van de A-ring niet mogelijk in aanwezigheid van een dioxolaangroep op C-7. De ringopening van de dioxolaangroep werd ook geconstateerd bij reacties van het tricyclische ringsysteem met sterke base (zie hoofdstuk V).

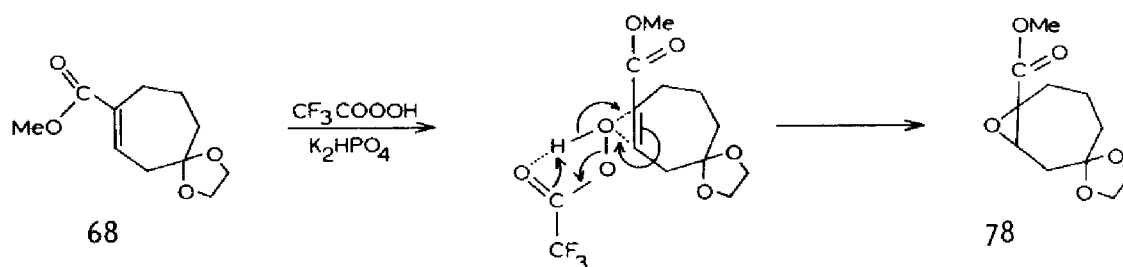
III.3 Synthese van methyl-4,4-ethyleendioxy-2-oxocycloheptaan-1-carboxylaat (69)

In III.1 (Schema III.2) werden mogelijkheden weergegeven om vanuit een cyclische β -keto-ester de A-ring van C_{19} -diterpeenalkaloïden op te bouwen. Voordat deze mogelijkheden kunnen worden getest, dient eerst omzetting van de α,β -onverzadigde ester 68 als modelverbinding in de β -keto-ester 69 te worden gerealiseerd.

Een directe omzetting van de α,β -onverzadigde ester 68 door reactie met Na_2PdCl_4 en *tert*-BuOOH volgens de methode van Tsuji et al.⁷¹ gaf een mengsel van niet nader geïdentificeerde produkten, in tegenstelling tot acyclische α,β -onverzadigde esters, die in goede opbrengst de overeenkomstige β -keto-esters leveren. Sterische hindering is waarschijnlijk de reden, dat de reactie niet goed verloopt.



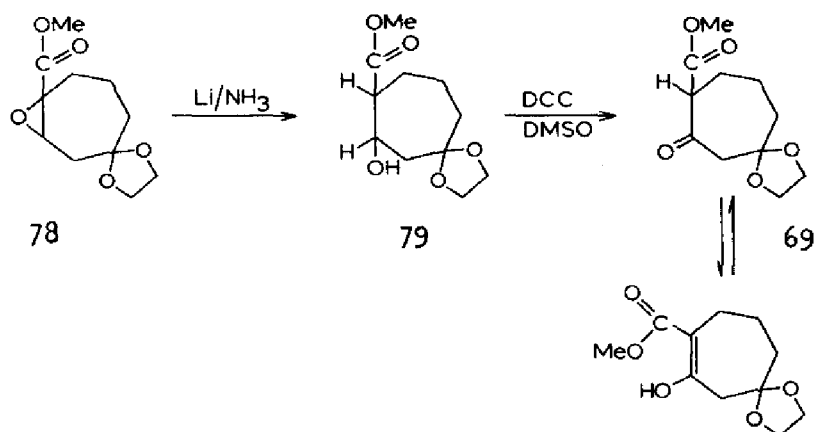
Een stapsgewijze benadering voor de synthese van 69 uit 68 had wél succes. In de eerste stap wordt de dubbele binding geëpoxydeerd, gevolgd door een regiospecifieke ringopening van het glycidaat 78 tot de β -hydroxy-ester 79, die tenslotte door oxydatie kan worden omgezet tot de gewenste β -keto-ester 69. Het glycidaat 78 kon in hoge opbrengst (90%) worden verkregen door epoxydatie van 68 met peroxytrifluorazijnzuur, dat werd bereid uit trifluorazijnzuuranhydride en 90% H_2O_2 ⁷². Tijdens de epoxydatie wordt trifluorazijnzuur gevormd, dat als sterk zuur ongewenst is in het reactiemengsel, omdat het zuur gevoelige functionele groepen kan aantasten. Gebleken is dat het toevoegen van droog Na_2HPO_4 als buffer uitstekend voldoet, omdat het effectief genoeg is om trifluorazijnzuur te binden en te weinig basisch is om het peroxytrifluorazijnzuur snel te kunnen vernietigen. Het glycidaat 78 kon ook verkregen worden door reactie van 68 met *m*-chloorperbenzoëzuur in kokende dichloorethaan⁷³, zij het dat daarbij meer bijproducten ontstaan.



In de literatuur zijn slechts enkele methoden beschreven, waarmee glycidaten regiospecifiek kunnen worden omgezet tot β -hydroxy-esters, zoals de reactie met H_2S in aanwezigheid van $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ⁷⁴, met organocupraten^{75,76,77} en zeer recent de reactie met NaTeH ⁷⁸. Toepassing van deze mogelijkheden op 78 (behalve de laatstgenoemde) waren echter zonder succes. Voor de ringopening van epoxiden zijn meer methoden bekend, waarvan de reactie met het anion van thiofenol⁷⁹ en met NaI in aceton⁸⁰ op 78 werd toegepast, maar deze methoden gaven óf alleen de

uitgangsstof terug óf er werd een mengsel van niet nader geïdentificeerde produkten verkregen. Wel succesvol was de reductieve ringopening van het glycidaat **78** met lithium in vloeibare ammoniak. Van deze reactie was in de literatuur slechts één voorbeeld bekend en wel de opensplitsing van β,β -pentamethyleenglycidaat⁸¹, die in een opbrengst van 46% de gewenste β -hydroxy-ester opleverde.

Toepassing van deze (door ons verbeterde) methode op **78** gaf een opbrengst van ca. 70% aan β -hydroxy-ester **79**. Aan de stereochemische en mechanistische aspecten van deze reactie zal op dit punt geen aandacht worden besteed. Deze zullen uitgebreid worden besproken in hoofdstuk IV, waar de toepassing van deze reactie op het B/C/D-ring-systeem wordt beschreven. De nu verkregen β -hydroxy-ester **79** kon vervolgens door een eenvoudige oxydatie worden omgezet in de β -keto-ester **69**. Oxydatie van **79** met CrO_3 in aanwezigheid van hyflo in een mengsel van ether en dichloormethaan⁸² of met pyridiniumchloorchroomaat⁸³ gaf opbrengsten tussen 50 en 70%. Deze opbrengst kon aanmerkelijk worden verbeterd door toepassing van de methode van Pfitzner en Moffat⁸⁴ (DCC, DMSO, benzeen en pyridiniumtrifluoracetaat) en kon nu op ca. 90% worden gebracht. Uit het $^1\text{H-NMR}$ -spectrum bleek, dat **69** voor ca. 35% in de enolvorm aanwezig is in chloroformoplossing (*Schema III.6*).



Schema III.6

III.4 Modelreacties voor de constructie van de A-ring, uitgaande van een zevenring β -keto-ester

III.4.1 Inleiding

In *Schema III.2* werden een aantal mogelijkheden weergegeven, die het β -keto-estersysteem biedt om de A-ring van C_{19} -diterpeenalkaloïden vanuit elk van beide aanhechtingspunten aan de B-ring op te bouwen (C-5 en C-11; voor nummering: zie *Fig. III.1*).

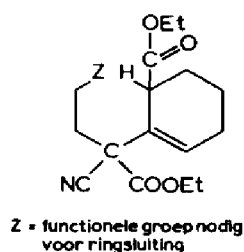
Het aanbrengen van het C-4-atoom zou kunnen worden bewerkstelligd met een Knoevenagel-reactie, waarmee direct de benodigde substituenten voor de vorming van de E-ring kunnen worden ingevoerd. De constructie van de A-ring zou vervolgens kunnen worden voortgezet door een acylering op C-11 met een daarop volgende ringsluiting (*Schema III.2,d; III.4.2*) uit te voeren. Omgekeerd zou de ringvorming ook begonnen kunnen worden door invoering van C-1 via een C-acylering, gevolgd door een reactie met een malonzuurderivaat en tenslotte voltooiing van de A-ring (*Schema III.2,e; III.4.3*). Beide reactiewegen werden voor een 6-ring β -keto-ester door Van der Baan reeds uitvoerig beschreven in zijn dissertatie²⁶.

Een aldolcondensatie van een β -keto-ester met een aldehyd geeft een β -hydroxycarbonylverbinding, waarmee de constructie van de A-ring met een zuurstoffunctie op C-1 mogelijk wordt (*Schema III.2,f; III.4.4*). Echter, tijdens de pogingen tot ringsluiting werd de substituent op C-1 afgesplitst. Hiervan kon met succes gebruik gemaakt worden voor de synthese van C_{19} -diterpeenalkaloïden met een zuurstoffunctie op C-3 in plaats van op C-1 (*Schema III.2,g; III.4.4*). Het is tot nu toe niet mogelijk gebleken de opbouw van de A-ring met een substituent op C-1 te bewerkstelligen.

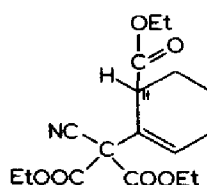
Tenslotte kon de aanhechting van de A-ring eveneens worden gerealiseerd door de ringvorming te beginnen met een Michaël-reactie van een 7-ring β -keto-ester en een geschikt acrylaat (*Schema III.2,h; III.4.5*). Deze benadering leidde eveneens tot een op C-3 gesubstitueerde A-ring.

III.4.2 De Knoevenagel-reactie

De produkten van de Knoevenagel-reactie van cyclische β -keto-esters bieden verschillende mogelijkheden voor de constructie van de A-ring van C_{19} -diterpeenalkaloïden. De (negatieve) resultaten werden door Van der Baan²⁶ toegeschreven aan de geringe reactiviteit van het proton naast de estergroep in de ring. Dit bleek uit het feit, dat de Dieckmann-cyclisatie niet verliep in verbindingen van het type 80 onder invloed van basen zoals *tert*-BuOK, NaH en het Na-zout van hexamethyldisilazaan. Ook bleek het niet mogelijk te zijn de A-ring op te bouwen vanuit C-11 door een acylering van deze positie in verbindingen van het type 81. De genoemde basen waren kennelijk niet in staat het proton aan het koolstofatoom naast de estergroep te abstraheren.

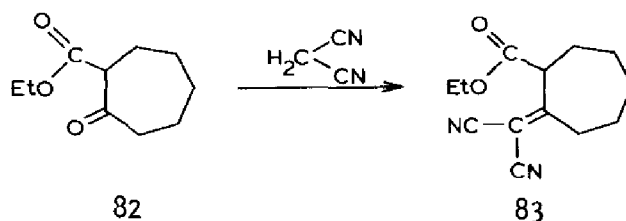


80



81

De ontwikkeling van zeer sterke basen zoals LDA bood nieuwe kansen de A-ring op analoge wijze op te bouwen door uit te gaan van het Knoevenagel-reactieproduct 83, dat in 95% opbrengst kon worden verkregen door reactie van ethyl-2-oxocycloheptaan-1-carboxylaat 82 (als vereenvoudigd model) met malononitril in benzeen in aanwezigheid van ijsazijn en ammoniumacetaat⁸⁵.

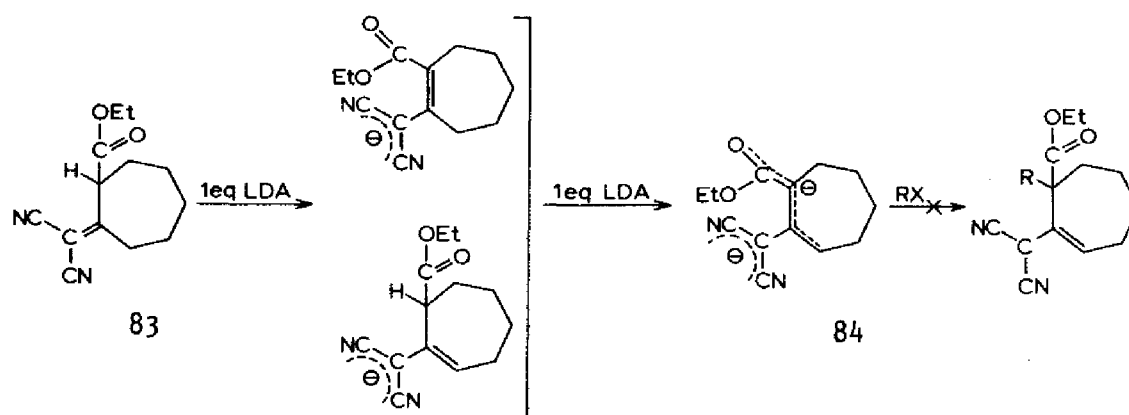


82

83

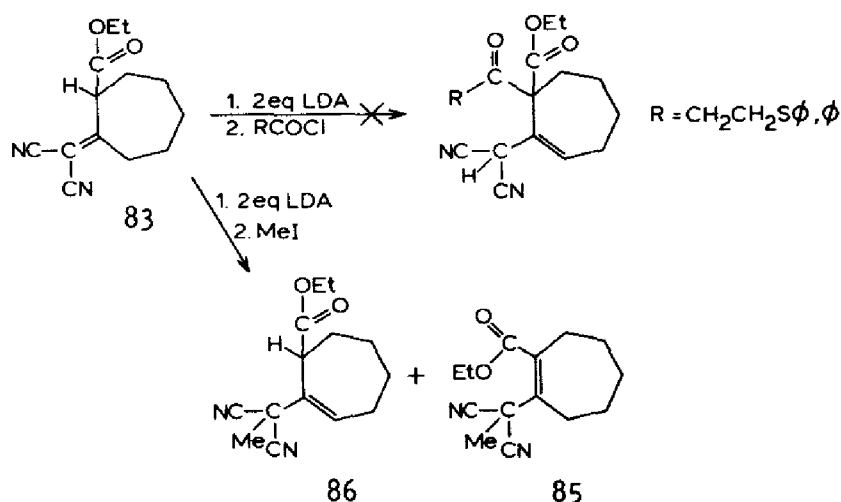
Alkylering of acylering van 83 vindt steeds plaats op het centrale koolstofatoom van het malonzuurderivaatgedeelte, tenzij het mogelijk zou zijn het dianion 84 te verkrijgen uit 83 door gebruik van

twee equivalenten base (*Schema III.7*). Toevoegen van één equivalent acylerend agens zou dan het op C-11 geacyleerde produkt moeten geven ten gevolge van de grotere reactiviteit van deze positie en naar analogie van de alkylering van het dianion van β -keto-esters, die op de γ -positie plaatsvindt⁸⁶.



Schema III.7

Werd **83** bij -20 of -60°C toegedruppeld aan een oplossing van LDA in THF, dan ontstond onmiddellijk een fel geeloranje kleur, die waarschijnlijk afkomstig is van het (di)anion. Aan de oplossing van het (di)anion werd vervolgens één equivalent zuurchloride **73** of benzoylchloride toegevoegd. In beide gevallen werd na opwerken echter geen acyleringsprodukt gevonden, maar alleen de uitgangsstof **83** en enkele niet nader geïdentificeerde produkten. Evenmin leidde het toevoegen van methyljodide met of zonder HMPT⁸⁷ aan het (di)anion tot een α -alkylatieprodukt, maar werd een mengsel van het geconjugeerde en niet-geconjugeerde methyleringsprodukt **85** resp. **86** verkregen (*Schema III.8*).



Schema III.8

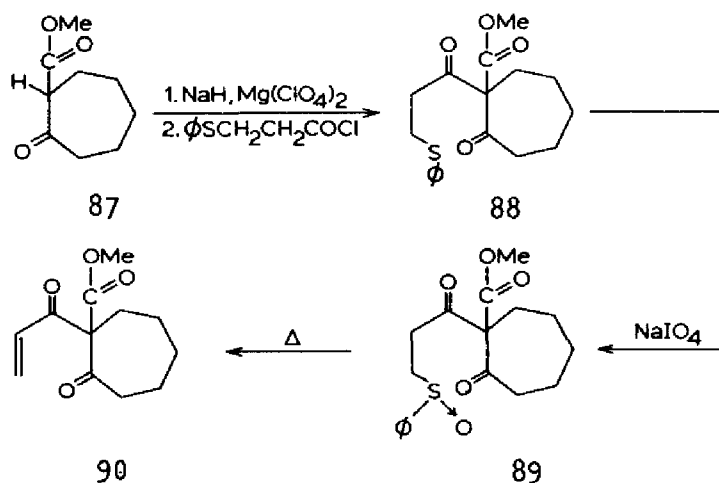
Uit het ontstaan van de produkten **85** en **86** blijkt, dat het dianion niet was gevormd. Dit werd bevestigd door aan het mengsel van **85** en **86** één equivalent LDA toe te voegen bij kamertemperatuur, na een half uur gevolgd door methyljodide. Na opwerken van het reactiemengsel werden **85** en **86** onveranderd teruggevonden. Ook het toevoegen van HMPT aan het (di)anion leidde niet tot het gewenste α -alkylatieprodukt. Uit de boven beschreven experimenten wordt duidelijk, dat ondanks de sterke base de opbouw van de A-ring via deze weg niet mogelijk is.

III.4.3 Acylering van methyl-2-oxocycloheptaan-1-carboxylaat (87)

De α -acylering van cyclische β -keto-esters is een goed bestudeerde reactie, die volgens *Schema III.2, d* kan dienen als eerste stap van de constructie van de A-ring van C₁₉-diterpeenalkaloiden met een zuurstof-functie op C-1. Door het ambidente karakter van het metaalzout van β -keto-esters kan zowel C- als O-acylering optreden; de verhouding tussen beide is afhankelijk van verschillende factoren zoals oplosmiddel, acylerend agens, sterische hindering en het gebruikte metaal. Indien het magnesiumzout wordt gebruikt in plaats van het natriumzout, dan blijkt er voornamelijk C-acylering op te treden⁸⁸. Dit kan verklaard worden door het feit, dat magnesium een stabielere chelaat vormt dan natrium, waardoor het enol-zuurstofatoom sterker gebonden wordt en dus een slechter nucleofiel is.

De acylering van β -keto-ester **87** (als eenvoudig model) werd weer uitgevoerd met zuurchloride **73**. Immers, de thiofenolgroep kan worden omgezet in een geconjugeerde dubbele binding, die als Michaël-acceptor kan dienen (zie ook III.2.3).

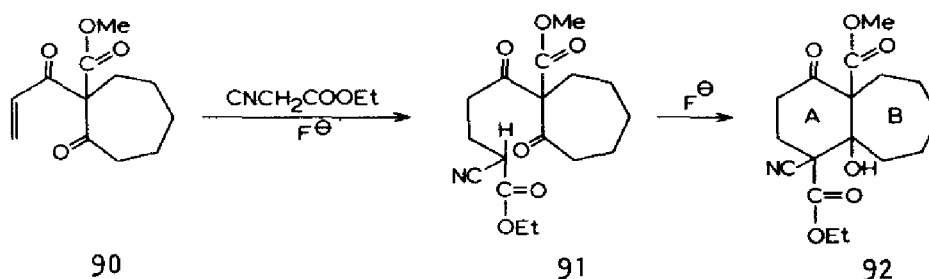
Aan het anion van β -keto-ester **87**, verkregen door reactie met NaH in THF, werd $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ toegevoegd, dat snel en exotherm reageerde onder vorming van het oplosbare magnesiumchelaat. Tenslotte werd zuurchloride **73** toegevoegd en na 15 minuten koken werd het reactiemengsel opgewerkt. Uit het $^1\text{H-NMR}$ -spectrum bleek, dat uitsluitend het C-acyleringsproduct **88** was ontstaan, dat na preparatieve dunnelaagchromatografie in 90% opbrengst kon worden verkregen. Oxydatie van het zwavelatoom tot het sulfoxide **89** met NaIO_4 werd gevolgd door een thermische afsplitsing waarbij de geconjugeerde dubbele binding werd gevormd⁷⁰. In hoge opbrengst kon verbinding **90** worden geïsoleerd (Schema III.9).



Schema III.9

Verbinding **90** is door de aanwezigheid van drie carbonylgroepen, die verbonden zijn door één koolstofatoom, bijzonder gevoelig voor nucleofiele reagentia, zoals bleek uit pogingen een Michaël-reactie uit te voeren met malonzuurderivaten onder invloed van NaOMe of Triton B. Het hoofdproduct van deze reacties was β -keto-ester **87**, ontstaan door een retro-Claisen-reactie. Als de reactie werd uitgevoerd met ethylcyanoacetaat als Michaël-donor in een dichloormethaan/acetonitril-

mengsel in aanwezigheid van $\text{KF} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en $(\text{Bu})_4\text{N}^+\text{Cl}^-$, dan kon een produkt worden geïsoleerd, dat in het ^1H -NMR-spectrum het singulet van de methylester en het quartet en triplet van een ethylester vertoonde, maar geen vinylprotonen ten teken, dat een Michaël-reactie aan het α, β -onverzadigde keton had plaatsgevonden. Echter, het Michaël-reactieprodukt 91 zou nog een signaal bij laag veld moeten geven, dat afkomstig is van het proton aan het centrale koolstofatoom van het ethylcyanoacetaatgedeelte, maar dat signaal was afwezig. Een verklaring hiervoor is het optreden van een intramoleculaire aldolcondensatie van 91 tot 92; een reactie, die in principe onder invloed van het fluoride-ion kan optreden^{89,90} (Schema III.10). Als dit inderdaad het geval is, dan is hiermee de A-ring gevormd met substituenten op C-1 en C-4, die bruikbaar zijn voor de verdere synthese van C_{19} -diterpeenalkaloiden. Verder onderzoek naar de mogelijkheden van deze benadering zijn zeker gerechtvaardigd.



Schema III.10

III.4.4 Constructie van de A-ring via de aldolcondensatie van formaldehyd met zevenring β -keto-esters

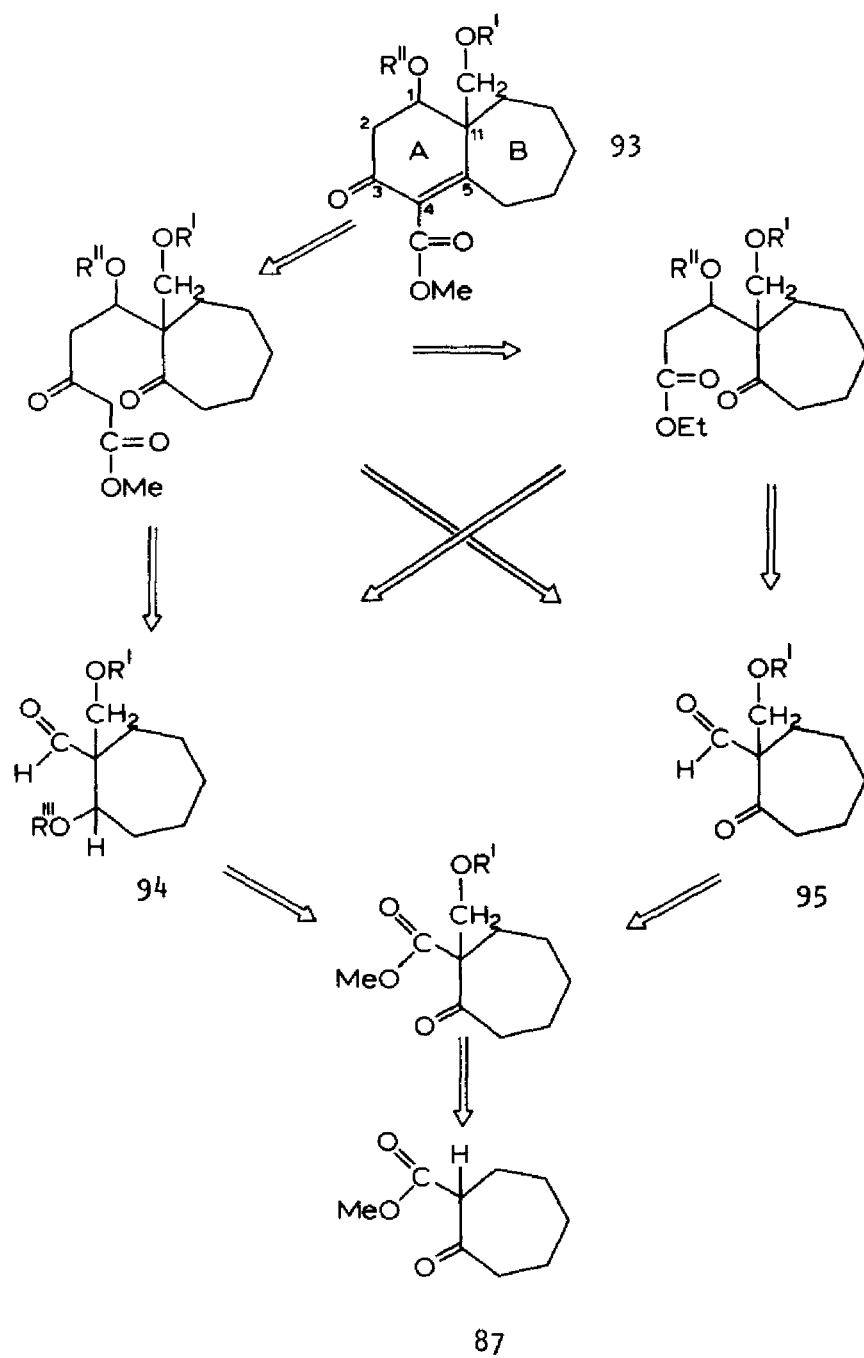
III.4.4.1 Inleiding

De aldolcondensatie is een zeer veel gebruikte synthetische methode voor de vorming van β -hydroxycarbonylverbindingen. In deze paragraaf is een constructiemogelijkheid van de A-ring van C_{19} -diterpeenalkaloiden met een zuurstoffunctie op C-1 beschreven, waarbij gebruik wordt gemaakt van een aldolcondensatie (Schema III.11). Als uitgangsstof diende een 7-ring β -keto-ester. Tijdens de opbouw van de A-ring bleek, dat door een afsplitsing van de op C-1 verkregen zuurstoffunctie, gevolgd

door een reductie, een aanzet kon worden gegeven tot de synthese van het type diterpeenalkaloïden zonder functionele groep op C-1 (III.4.4.3.2).

Indien in de aldolcondensatie van een 7-ring β -keto-ester een aldehyd van het type R^1 -CHO wordt ingezet, dan zal, bij een juiste keuze van de R^1 -groep, een directe benadering van de opbouw van de A-ring mogelijk zijn (Schema III.2,e). Er zijn echter ook mogelijkheden de A-ring aan te hechten via een indirecte route. Door additie van formaldehyd aan een 7-ring β -keto-ester wordt naast de estergroep een hydroxymethylgroep ingevoerd, die in een later stadium door oxydatie in een formylgroep kan worden omgezet. Deze benadering is in tegenstelling tot de eerstgenoemde flexibel van opzet, omdat zowel de ingevoerde groep als de al aanwezige (en eventueel gemodificeerde) estergroep kan dienen als aanhechtingspunt van de A-ring in een stapsgewijze opbouw, waarbij een stereochemische differentiatie kan worden toegepast (Schema III.2,f). Weldra bleek dat alleen de additie van formaldehyd tot een bruikbare condensatie leidde, waarop deze route uitvoerig werd bestudeerd in een tweetal, enigszins verschillende benaderingswijzen, die in de nevenstaande retrosynthetische analyse zijn weergegeven. (Schema III.11).

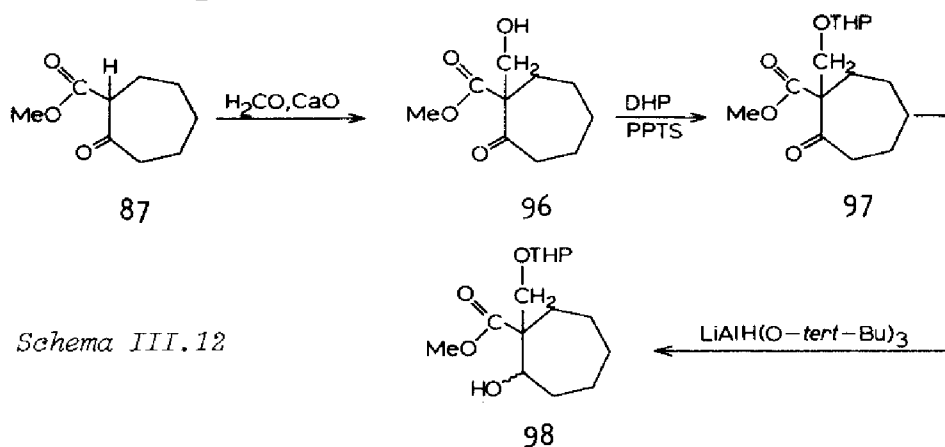
Verbindingen van het type 95 zijn zeer gevoelig voor retro-Claisen-reacties. Om deze reden werd de weg via 94 eerst onderzocht. Tegen de aanvankelijke verwachting in werd echter pas succes behaald bij de benadering via 95, waarmee tenslotte aanhechting van de voor de A-ring benodigde gesubstitueerde koolstofketen werd gerealiseerd. Echter, tijdens cyclisatiepogingen in aanwezigheid van een zuurstoffunctie op C-1 vond afsplitsing van deze groep plaats onder vorming van een *trans* dubbele binding. Van dit feit kon doelbewust gebruik worden gemaakt voor de synthese van het A/B-ringsysteem van C_{19} -diterpeenalkaloïden, die in plaats van op C-1, op C-3 een substituent dragen (zie voor relevante structuren hoofdstuk I).



Schema III.11

III.4.4.2 Synthese van 101a en aanhechting van de voor de A-ring benodigde gesubstitueerde koolstofketen

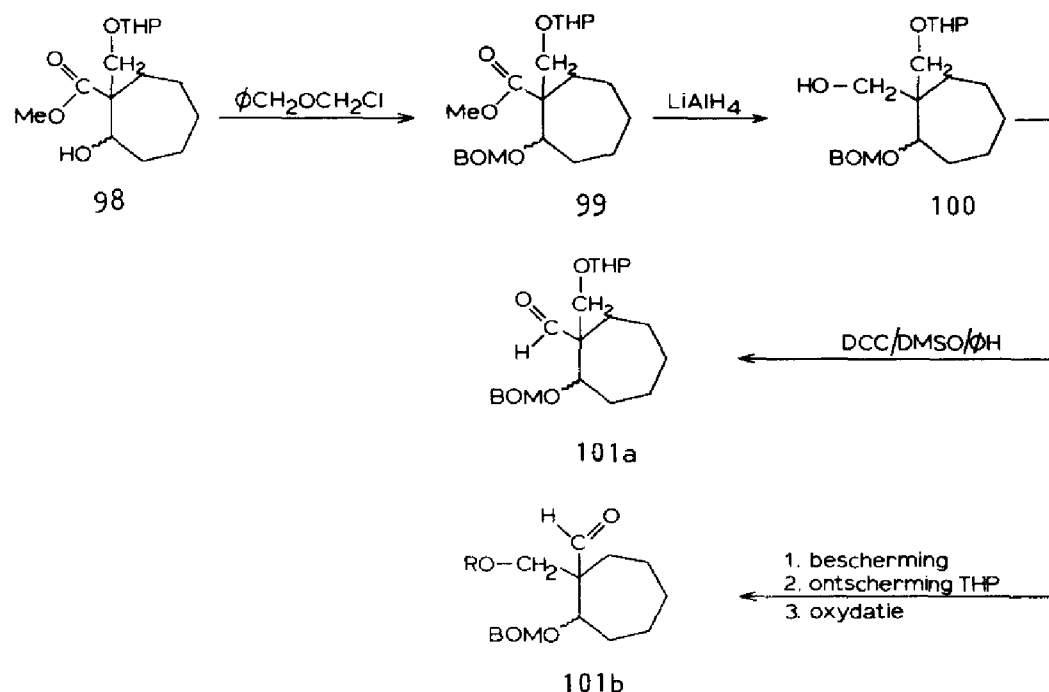
De aldolcondensatie van β -keto-ester **87** met formaldehyd in aanwezigheid van CaO gaf kwantitatief het aldolprodukt **96**⁹¹ (Schema III,12). Bescherming van de hydroxygroep als THP-ether werd bewerkstelligd in een opbrengst van ca. 90% door reactie van **96** met dihydropyran en PPTS als katalysator tot **97**⁹². Uit het ¹H-NMR-spectrum bleek, dat het produkt uit 2 diastereoïsomeren bestond in een verhouding van ongeveer 1:1. De methyleenprotonen van de beschermde hydroxymethylgroep waren als twee AB-systemen te herkennen. Vervolgens werd de carbonylgroep aan de ring gereduceerd met $\text{LiAlH}(\text{O-}t\text{-Bu})_3$, dat uit LiAlH_4 en drie equivalenten $t\text{-BuOH}$ kon worden verkregen. De keuze van het reductiemiddel was gebaseerd op de wens van een regio- en stereospecifieke reductie. De reactie tot **98** bleek echter slechts regiospecifiek, maar niet stereospecifiek te verlopen. Beide mogelijke isomeren werden in vrijwel gelijke hoeveelheden in het reactiemengsel aangetroffen. Dit bleek uit het ¹H-NMR-spectrum, dat twee singuletten, afkomstig van de methylester, vertoonde bij 3,73 en 3,74 ppm. Dit gebrek aan stereospecificiteit werd door Brown en Dek⁹³ reeds eerder geconstateerd en werd door hen toegeschreven aan ontleding van $\text{LiAlH}(\text{O-}t\text{-Bu})_3$ tijdens de reactie, waarbij LiAlH_4 werd gevormd, dat aspecifiek reageert. Als tweede verklaring werd door hen voorgesteld, dat er een evenwicht bestaat tussen het reductiemiddel en $\text{LiO-}t\text{-Bu}$ en $\text{AlH}(\text{O-}t\text{-Bu})_2$, waardoor gehinderde ketonen (waarvan de reactie met $\text{LiAlH}(\text{O-}t\text{-Bu})_3$ heel langzaam is) nu kunnen reageren via een alternatieve weg en wel met $\text{AlH}(\text{O-}t\text{-Bu})_2$.



Schema III.12

Het mengsel van isomere alcoholen **98** kon door reactie met benzyloxymethylchloride in aanwezigheid van N-ethyldiisopropylamine worden omgezet in de benzyloxymethylether **99** (*Schema III.13*). In de volgende stap werd de estergroep in 96% opbrengst gereduceerd tot de overeenkomstige alcohol **100** door reactie met LiAlH_4 in een THF/ether-mengsel. Oxydatie van **100** volgens Pfitzner en Moffat⁸⁴ (DCC/DMSO/benzeen/pyridiniumtrifluoracetaat) gaf in hoge opbrengst (ca. 90%) het aldehyd **101a**.

Het aldehyd-koolstofatoom, oorspronkelijk afkomstig van de estergroep kan nu als C-1 het begin van de A-ring gaan vormen. Is dit koolstofatoom echter voorbestemd C-17 te worden, dan moet alcohol **100** eerst worden beschermd, gevolgd door afsplitsing van de THP-ethergroep en tenslotte oxydatie van de gevormde alcohol tot aldehyd **101b** (*Schema III.13*). De keuze van de te volgen weg is uiteraard alleen belangrijk in het B/C/D-ringsysteem, waar een geplande additie van formaldehyd aan de 7-ring β -keto-ester in principe zowel α als β kan plaatsvinden. Hiermee wordt de flexibiliteit van deze benadering duidelijk aangetoond.



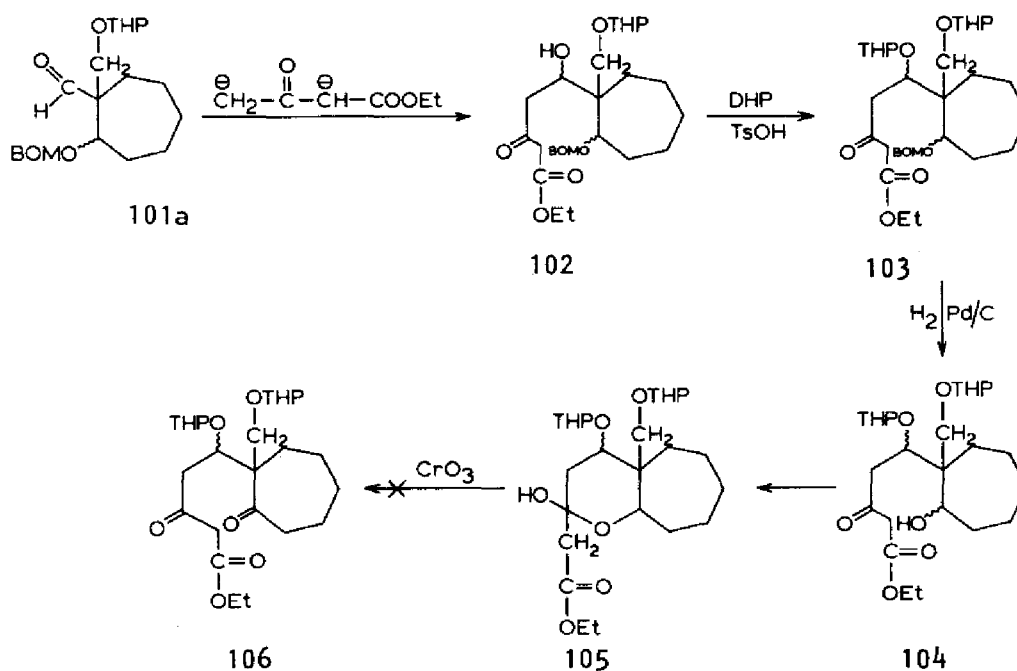
Schema III.13

In *Schema III.11* zijn twee mogelijkheden weergegeven om het doelmolecuul vanuit *101a* (= *94* met $R' = \text{THP}$ en $R''' = \text{BOM}$) te bereiken. De eerste benadering betreft de aldolcondensatie van het dianion van ethylacetoacetaat met aldehyd *101a* volgens de methode van Huckin en Weiler^{94,95} en gaf een opbrengst van 75% van verbinding *102* als een mengsel van isomeren (*Schema III.14*). In deze reactiestap worden alle voor de A-ring benodigde koolstofatomen, alsmede de substituent op C-4 in één stap ingevoerd. Bovendien draagt C-1 de gewenste zuurstoffunctie in de vorm van een OH-groep, die beschermd moet worden in verband met het gevaar van een retro-aldolreactie. Het bleek, dat alleen een onder zure of neutrale omstandigheden aan te brengen beschermende groep kon worden gebruikt, omdat onder basische omstandigheden de β -keto-ester-groep werd omgezet tot enoether. De keuze is daarom zeer beperkt en de OH-groep werd beschermd als THP-ether. De beschermde verbinding *103* kon in ca. 70% opbrengst worden verkregen.

Voor de uiteindelijke vorming van de A-ring door middel van ringsluiting was het noodzakelijk, dat de beschermde alcoholgroep aan de ring weer werd vrijgemaakt* en omgezet in een carbonylgroep. Door reactie van *103* met waterstof en palladium/kool als katalysator⁹⁶ kon deze OH-groep worden vrijgemaakt. Op grond van het $^1\text{H-NMR}$ -spectrum werd echter geconcludeerd, dat niet alcohol *104* was gevormd, maar waarschijnlijk hemiacetaal *105*.

Een poging om door oxydatie met CrO_3 in een ether/dichloormethaan mengsel het hemiacetaal *105* (dat onder deze omstandigheden mogelijk in evenwicht is met alcohol *104*) om te zetten in de gewenste verbinding *106* had geen resultaat. Daarom werd deze rechtstreekse benadering van het in *Schema III.11* weergegeven doelmolecuul *93* opgegeven.

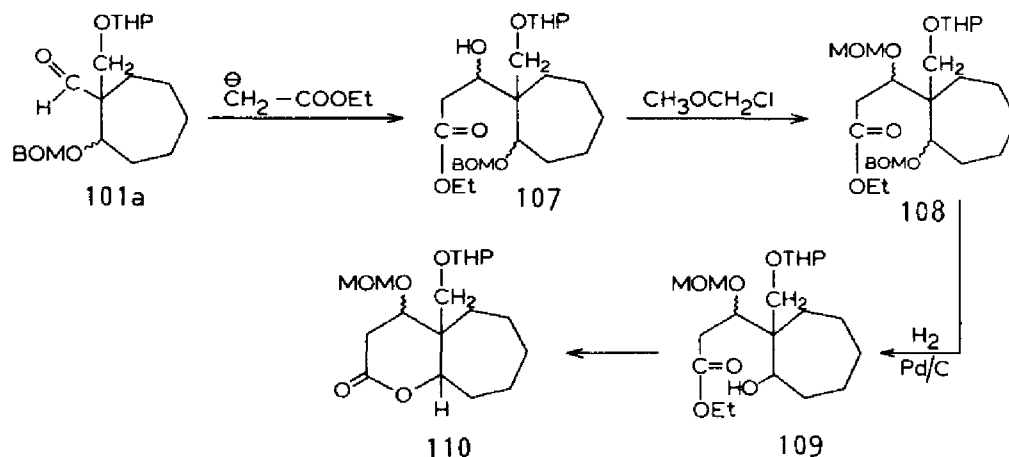
*) Sterische hindering door het α -C-atoom (neopentylsysteem) verhindert een ringsluiting via de tot tosylaat of mesylaat omgezette hydroxygroep²⁶.



Schema III.14

De gesignaleerde problemen zijn wellicht te voorkomen door een stapsgewijze opbouw van de A-ring uit te voeren (zie *Schema III.11*). Deze benadering biedt naast het nadeel van een langere syntheseseweg twee voordelen. In de eerste plaats is de vorming van het hemiacetaal onmogelijk en in de tweede plaats kan de op C-1 gevormde OH-groep nu ook onder basische omstandigheden worden beschermd, waardoor de keuze van een beschermende groep veel groter is.

De eerste stap is een additie van het anion van ethylacetaat aan aldehyd *101a* volgens de methode van Rathke⁹⁷ en gaf een opbrengst van 75% van verbinding *107* als een mengsel van stereoisomeren, waarvan de verhouding niet door middel van ¹H-NMR-spectroscopie kon worden bepaald (*Schema III.15*). De op C-1 gevormde OH-groep werd beschermd als methoxymethylether door reactie van *107* met methoxymethylchloride in aanwezigheid van N-ethyldiisopropylamine als base⁹⁸ tot *108*. Vervolgens werd de benzyloxymethylgroep (die de OH-groep aan de ring beschermt) afgesplitst door waterstof en palladium/kool. Als hoofdprodukt werd echter niet alcohol *109*, maar het 6-ring-lacton *110* geïsoleerd, dat ontstaan is door een *intramoleculaire* reactie van de OH-groep met de estergroep in de zijketen. In het ¹H-NMR-spectrum waren de signalen ten gevolge van de estergroep afwezig en in het IR-spectrum werd bij 1730 cm⁻¹ de carbonyl-absorptie van het lacton gevonden.

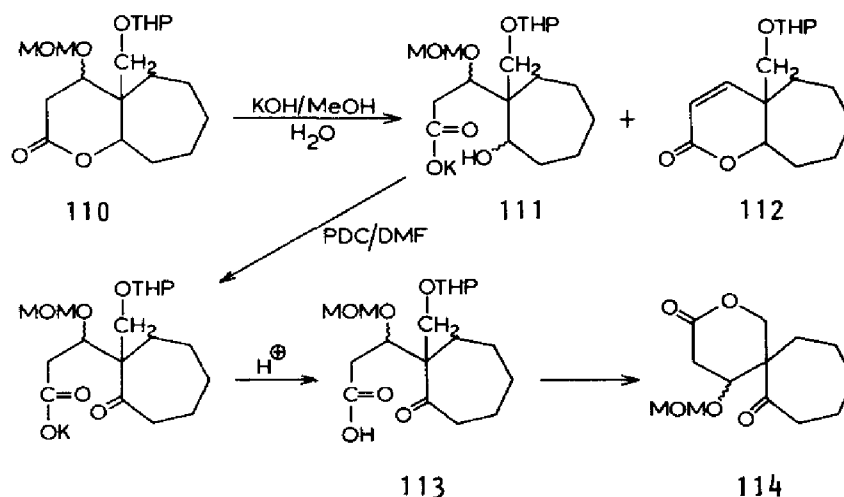


Schema III.15

Het ontstaan van verbinding *110* hoeft geen belemmering te betekenen voor de verdere synthese; het lacton kan immers in principe door base worden gesplitst tot het K-zout van het carbonzuur, waarna de OH-groep aan de ring kan worden geoxydeerd en het carbonzuur tenslotte kan worden vrijgemaakt. Behandeling van lacton *110* met KOH in MeOH/H₂O-mengsel gaf inderdaad het K-zout *111*. Bij deze reactie werd voor ca. 15% een bijproduct gevormd, dat mogelijk het onverzadigde 6-ring-lacton *112* is, ontstaan door eliminatie van de methoxymethylethergroep (Schema III.16). Dit bleek uit het ¹H-NMR spectrum waarin de signalen van de methoxymethylethergroep afwezig waren. Bij $\delta = 6,30$ ppm werd het AB-systeem van de dubbele binding aangetroffen ($J_{AB} = 9,5$ Hz). Het IR-spectrum vertoonde bij 1714 cm^{-1} een sterke absorptie, die toe te schrijven is aan de carbonylgroep van het α,β -onverzadigde lacton. In verband met de oplosbaarheid van het K-zout werd de oxydatie van de OH-groep uitgevoerd met pyridiniumdichromaat in DMF, waarna het reactiemengsel werd aangezuurd met ijskoud 2N zwavelzuur. Na opwerken van het aangezuurde reactiemengsel bleek uit het ¹H-NMR-spectrum, dat een aantal produkten waren gevormd, waaronder mogelijk het carbonzuur *113*. Na chromatografie werd als hoofdproduct het spiro lacton *114* geïsoleerd. Het IR-spectrum vertoonde bij 1735 en 1695 cm^{-1} sterke absorpties, die toegeschreven kunnen worden aan de carbonylgroep van het lacton resp. de ketogroep aan de 7-ring. In het ¹H-NMR-spectrum waren de signalen van de THP-ethergroep afwezig. Door het vrijgemaakte carbonzuur *113*

en/of door het aanwezige zwavelzuur werd de THP-ethergroep gedeeltelijk gesplitst waarna de vrijgekomen OH-groep met de carboxylgroep reageerde tot 114.

Het ontstaan van de bijprodukten 112 en 114 maakt deze route ongeschikt voor de opbouw van de A-ring. Daarom werd nu het onderzoek, uitgaande van verbindingen van het type 95 (*Schema III.11*) ter hand genomen.



Schema III.16

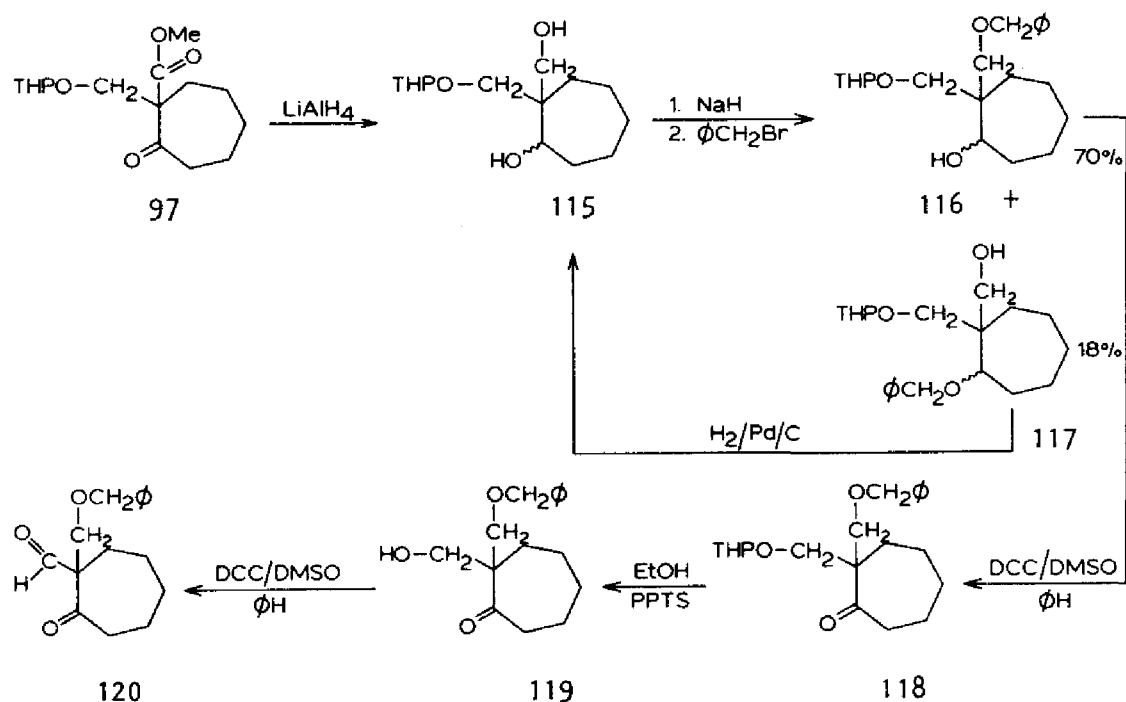
III.4.4.3 Constructie van de A-ring via β -keto-aldehyd 120 en aanhechting van de voor de A-ring benodigde gesubstitueerde koolstofketen

III.4.4.3.1 Synthese van β -keto-aldehyd 120 en aanhechting van de koolstofketen met een zuurstoffunctie op C-1

De tweede mogelijkheid, die in *Schema III.11* is weergegeven om het doelmolecuul 93 te bereiken, verloopt via een verbinding van het type 95. Een nadeel van deze route zou de grote gevoeligheid kunnen zijn voor een retro-Claisen-reactie, waarbij de formylgroep wordt afgesplitst.

Reductie van diastereoisomeren 97 met LiAlH_4 in THF/ether-mengsel gaf vrijwel kwantitatief dialcohol 115 (*Schema III.17*). De primaire OH-groep kon regioselectief worden beschermd als benzylether door 115 te behandelen met één equivalent NaH, gevolgd door benzylbromide. Na zuur-

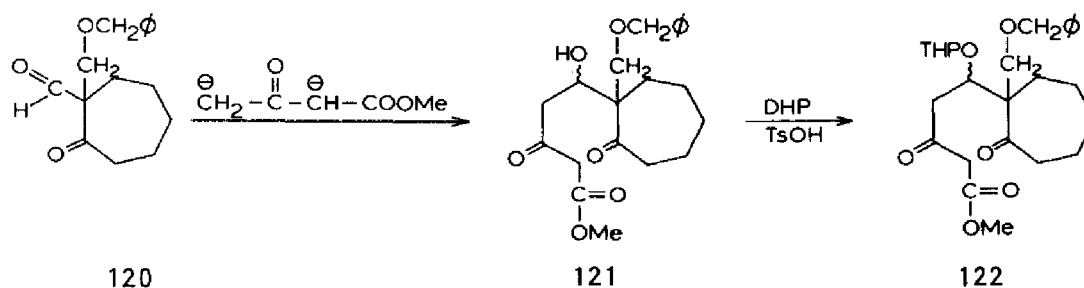
vering werd ruim 70% van de gewenste verbinding 116 verkregen en 18% van de beschermde secundaire alcohol 117, die door reactie met waterstof en palladium/kool weer zou kunnen worden omgezet in uitgangsstof 115. Vervolgens werd de OH-groep aan de ring in 116 geoxideerd volgens de methode van Pfitzner en Moffat en kon keton 118 in ca. 80% opbrengst worden verkregen. In de volgende stap werd de THP-ethergroep verwijderd door 118 te verwarmen in EtOH bij 55°C in aanwezigheid van PPTS⁹². De nu verkregen alcohol 119 kon tenslotte in hoge opbrengst worden geoxideerd tot aldehyd 120. Zuivering van 120 was niet mogelijk door chromatografie, omdat reeds onder invloed van silicagel de al eerder voorspelde retro-Claisen-reactie gedeeltelijk optrad.



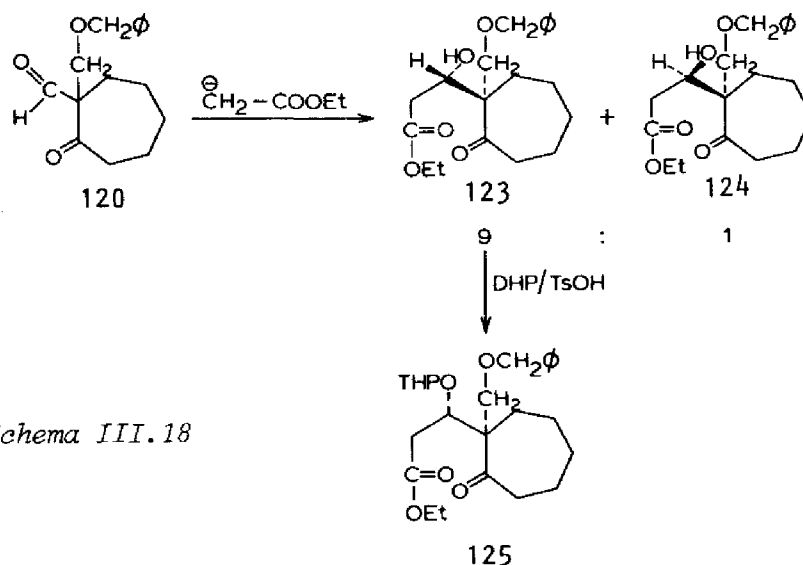
Schema III.17

Een directe oxydatie van 115 geeft een aldehyd waarvan het koolstofatoom, dat oorspronkelijk van de estergroep afkomstig is, als C-1 het begin van de A-ring vormt, dit in tegenstelling tot de in Schema III.17 beschreven route. Zoals al eerder werd opgemerkt is de uiteindelijke keuze van de te volgen weg afhankelijk van de stereochemische afloop van de aldolcondensatie van formaldehyd met tricyclische systemen.

Zoals in III.4.4.2 voor verbinding 101a werd beschreven, werd de aanhechting van de koolstofketen, benodigd voor de A-ring, op dezelfde manier gerealiseerd door additie van het dianion van methylacetoacetaat aan aldehyd 120. De reactie werd uitgevoerd bij -78°C en niet bij 0°C , zoals in de literatuur is aangegeven, om retro-aldolreacties te voorkomen. De opbrengst van het ruwe mengsel van isomeren 121 bedroeg 80% (de verhouding kon niet worden vastgesteld met behulp van $^1\text{H-NMR}$). Na chromatografie was de opbrengst slechts 46%, hetgeen mogelijk veroorzaakt werd door ontleding op silicagel. De OH-groep op C-1 kon worden beschermd als THP-ether door reactie van 121 met dihydropyran tot 122, maar de totale opbrengst over deze twee stappen (ca. 35%) werd als zeer matig ervaren.

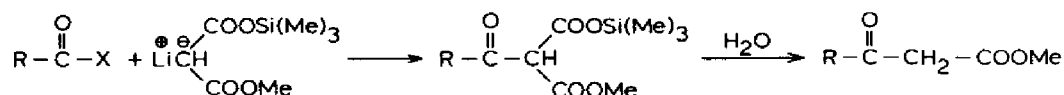


Ook hier bestaat de mogelijkheid de koolstofketen stapsgewijs op te bouwen. Additie van het anion van ethylacetaat aan het aldehyd 120 gaf in 80% opbrengst een mengsel van de isomere alcoholen 123 en 124, die door chromatografie van elkaar werden gescheiden. Een verhouding van 9:1 van beide isomeren geeft aan, dat de reactie behalve regiospecifiek ook stereoselectief is. Dit zou verklaard kunnen worden op grond van de overweging, dat de reactie werd uitgevoerd bij -78°C in 30-45 minuten, waarbij de aanval van het enolaatanion zal plaatsvinden van de minst gehinderde kant. Beschouwing van een molecuulmodel voorspelt, dat bij de vorming van één van de twee te verwachten stereoisomeren (123), minder sterische hindering optreedt, zodat vermoedelijk dit isomeer in overmaat gevormd wordt (*Schema III.18*). Deze voorspelling kon helaas niet worden bevestigd met $^1\text{H-NMR}$ (NOE-experimenten). Met het oog op het gevaar van een retro-aldolreactie bij het vervolg van de synthesesweg werd de OH-groep op C-1 beschermd als THP-ether door reactie met dihydropyran en *p*-tolueensulfonzuur als katalysator tot 125. Door chromatografie werden beide diastereoisomeren van 125 van elkaar gescheiden.



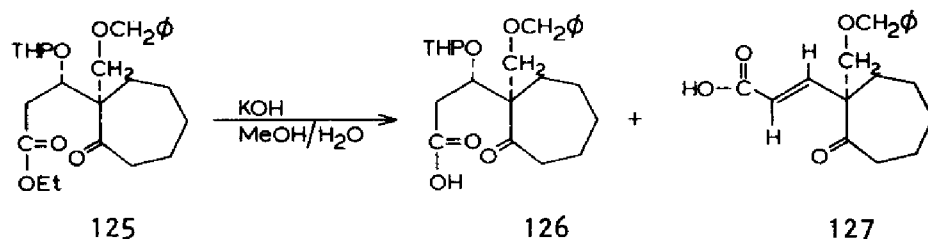
Schema III.18

De strategie voor de verdere opbouw van de koolstofketen is gebaseerd op de mede in ons laboratorium ontwikkelde methode voor de synthese van β -keto-esters⁹⁹ en betreft de reactie van een geactiveerd carbonzuurderivaat (zuurchloride, zuuranhydride of actieve ester) met het anion van methyl-trimethylsilyl-malonaat, gevolgd door hydrolyse.

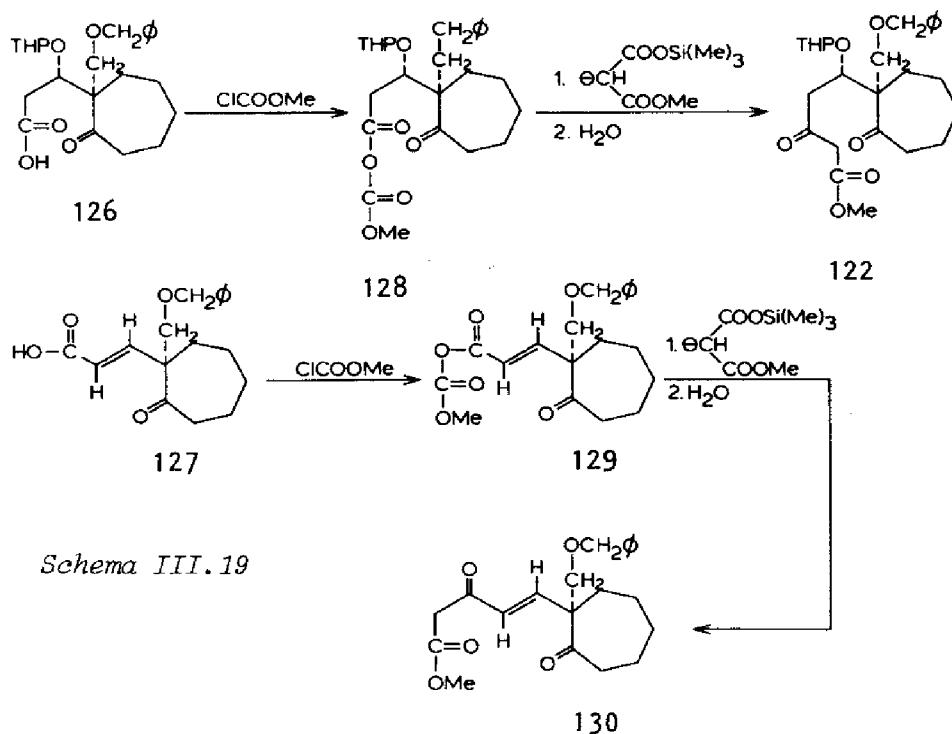


Uit het mengsel van diastereoïsomere THP-ethers 125 werd het benodigde carbonzuur bereid door verzeeping met KOH in MeOH/H₂O bij kamertemperatuur. Naast het verwachte carbonzuur 126 werd echter nog een tweede carbonzuur 127 aangetroffen (22% van de totale carbonzuurfractie), waarvan de structuur werd vastgesteld op grond van het ¹H-NMR-spectrum, dat een *trans* dubbele binding (³J = 16 Hz) vertoonde, terwijl ook de THP-ethergroep was verdwenen. De beide diastereoïsomeren 125 werden ook afzonderlijk verzeept en bleken een groot verschil in reactiesnelheid te vertonen. Bij deze verzeeping werd uit het diastereoïsoomeer, dat het langzaamst reageert, naast 126 voor 35% het onverzadigde carbonzuur 127 gevormd. In dezelfde reactietijd vormde het andere diastereoïsoomeer slechts 10% van het eliminatieproduct 127. Omdat eliminatie van de THP-ethergroep tot 127 slechts kan optreden wanneer de estergroep intact, dus niet tot de carboxylgroep verzeept is, is het verband

tussen snelle verzeping en lage opbrengst bij de eliminatie kwalitatief begrijpelijk.



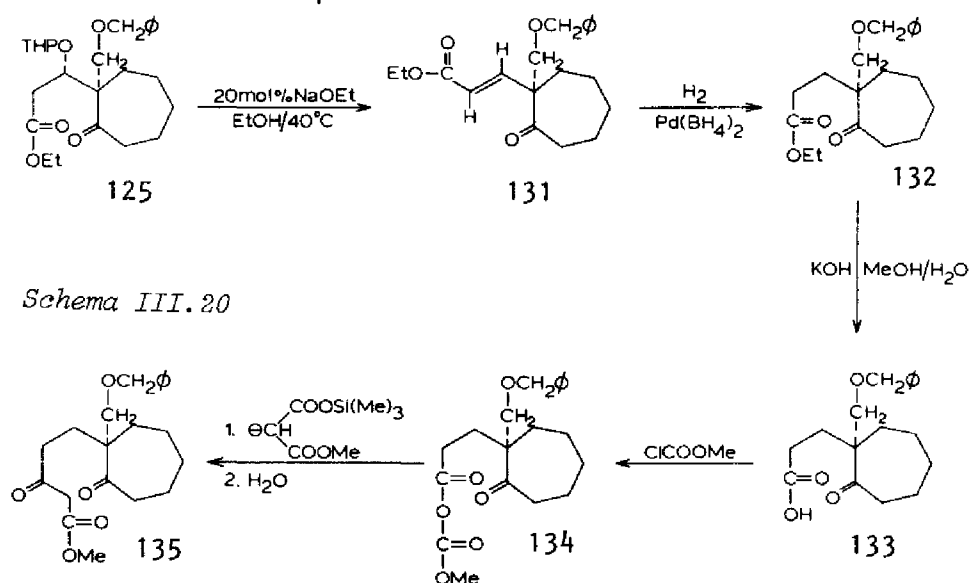
Reactie van het mengsel van beide carbonzuren 126 en 127 (in de verhouding 9:2) met methylchloroformiaat gaf de actieve esters 128 resp. 129, die vervolgens reageerden met het anion van methyl-trimethylsilyl-malonaat, waarna een hydrolyse met verzadigde NaHCO₃-oplossing in water werd uitgevoerd (Schema III.19). De verbindingen 122 en 130 werden verkregen in een verhouding van 3:2. De overall opbrengst van 122, uitgaande van aldehyd 120 was slechts ca. 10%. Achteraf gezien leidde de rechtstreekse aanhechting van het dianion van methylacetoacetaat tot een betere opbrengst en een zuiverder produkt. Het feit, dat de THP-ethergroep kennelijk onder (zwak) basische omstandigheden reeds afsplitste, was een voorbode voor de problemen, die optraden bij de pogingen tot ringsluiting van 122 (III.4.4.4).



Schema III.19

III.4.4.3.2 Aanhechting van de koolstofketen zonder een zuurstof-functie op C-1

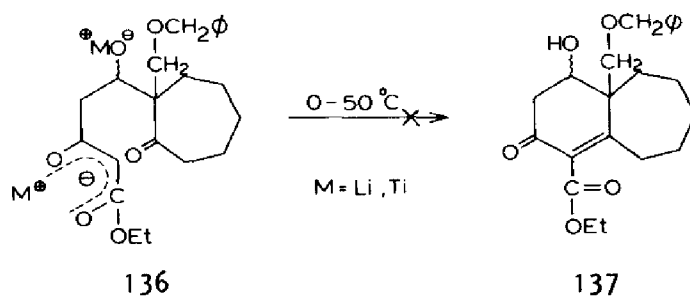
Zoals in *Schema III.2,g* al was aangegeven, kon de afsplitsing van de THP-ethergroep die optrad in basisch milieu, ook in positieve zin worden gebruikt voor de aanhechting van de A-ring van het type C₁₉-diterpeenalkaloiden met een zuurstoffunctie op C-3 in plaats van op C-1. Het mengsel van diastereoïsomere THP-esters **125** diende als uitgangsstof voor de opbouw van de A-ring. Afsplitsing van de THP-ethergroep, waarbij een *trans* dubbele binding werd gevormd (¹H-NMR-spectrum: ³J = 16,5 Hz), kon worden bewerkstelligd door reactie van **125** met 20 mol % NaOEt in ethanol bij 40°C gedurende 20 uur. Het eliminatieproduct **131** kon in 95% opbrengst worden geïsoleerd (*Schema III.20*). De dubbele binding in **131** werd gehydrogeneerd bij 1 atmosfeer H₂ in aanwezigheid van Pd(BH₄)₂ als katalysator¹⁰⁰ en de verzadigde verbinding **132** werd in 86% opbrengst verkregen. Verzeeping van de ethylestergroep met KOH in een MeOH/H₂O-mengsel gaf in 80% opbrengst het carbonzuur **133**. De verdere opbouw van de koolstofketen werd uitgevoerd volgens de methode, die werd toegepast op carbonzuur **126**. Reactie van **133** met methylchloroformiaat gaf het gemengd anhyride **134**, dat vervolgens reageerde met het anion van methyl-trimethylsilyl-malonaat. Na hydrolyse werd **135** in 45% overall-opbrengst, berekend op ingezet **133** geïsoleerd. De ringsluiting, als laatste stap van de constructie van de A-ring, zal in III.4.4.4 worden besproken.



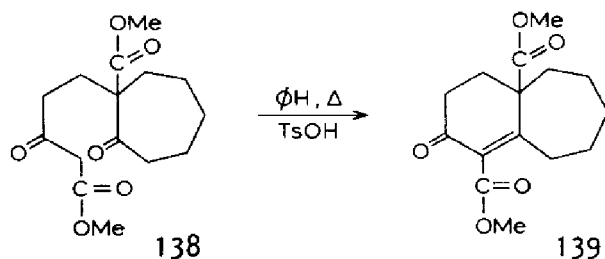
Schema III.20

III.4.4.4 Pogingen tot cyclisatie van de verbindingen 121 en 122;
ringsluiting van verbinding 135

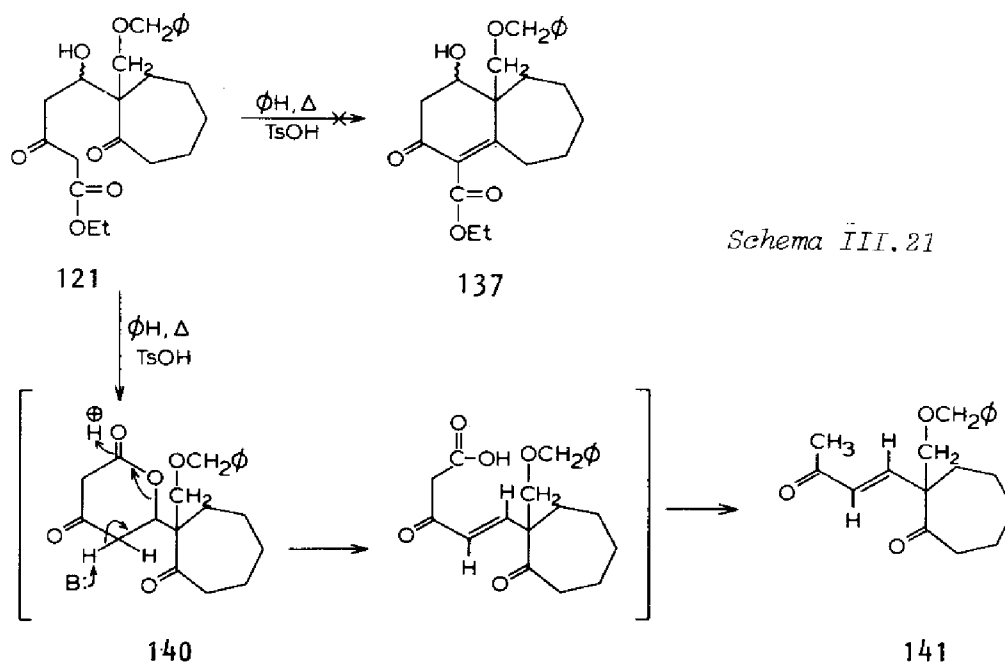
De verbindingen 121 en 122 werden onderworpen aan condities, die in aanleg geschikt leken om de gewenste cyclisatie tot stand te brengen. Een ringsluiting onder basische omstandigheden was voor 121 niet mogelijk in verband met het acute gevaar van een retro-aldolreactie, die al plaatsvindt onder invloed van silicagel. Het dianion 136, dat ontstaat bij de reactie van het dianion van ethylacetoacetaat en aldehyd 120 is in THF bij -78°C stabiel. Echter, het enolaat-anion bleek bij deze temperatuur niet reactief genoeg om een ringsluiting te bewerkstelligen. Na 2 uur roeren bij 0°C werd een grote verscheidenheid van niet nader geïdentificeerde produkten verkregen. Wordt aan het dianion bij -78°C triisopropoxytitaniumchloride toegevoegd, dan wordt het lithium-tegenion vervangen door titanium¹⁰¹. Van titaniumenolaten in het algemeen is bekend, dat zij relatief stabiel zijn¹⁰². Hierdoor wordt de retro-aldolreactie bij hogere temperatuur mogelijk vertraagd en de mogelijkheden tot cyclisatie bevorderd; echter, na 2 uur roeren bij 0°C of $1\frac{1}{2}$ uur bij 50°C kon alleen 121 worden geïsoleerd. Hieruit blijkt, dat het titanium-dianion bij hogere temperaturen inderdaad stabiel is, echter zo stabiel dat ook ringsluiting niet optrad.



Een cyclisatie van 121 onder zure omstandigheden werd à priori niet onmogelijk geacht (ondanks het gevaar van een eventuele, gelijktijdige afsplitsing van de OH-groep), omdat de vergelijkbare verbinding 138 door koken in benzeen in aanwezigheid van *p*-tolueensulfonzuur als katalysator een langzame ringsluiting ondergaat tot verbinding 139.



Een poging tot ringsluiting van 121 onder deze omstandigheden gaf niet het gewenste produkt 137. Bij de reactie ontstond een groot aantal produkten, waarvan er één werd geïdentificeerd als het α,β -onverzadigde keton 141 (Schema III.21). In het ^1H -NMR-spectrum werd bij $\delta = 6,51$ ppm het AB-systeem van de *trans* dubbele binding aangetroffen ($J_{\text{AB}} = 16$ Hz). De absorptie van de methylgroep werd bij $\delta = 2,27$ ppm gevonden. De eerste stap van het reactieverloop zou een *intramoleculaire* reactie tussen de estergroep en de OH-groep op C-1 kunnen zijn, die leidt tot het 6-ring-lacton 140. Ringopening tot een β -keto-zuur, dat onder de reactieomstandigheden gemakkelijk decarboxyleert, geeft tenslotte 141..

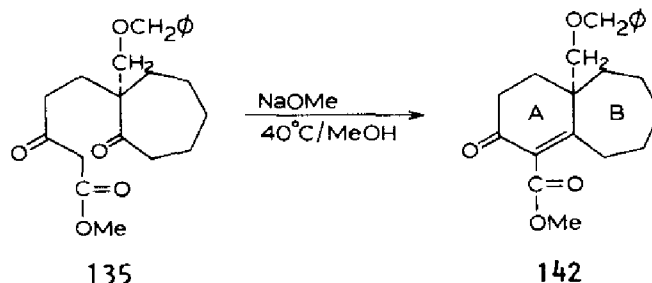


Een cyclisatie van 122 onder zure omstandigheden is niet mogelijk, omdat de THP-ethergroep gemakkelijk wordt afgesplitst en verbinding 121 of 130 ontstaat voordat de (relatief langzame) ringsluiting heeft kunnen plaatsvinden. Dit betekent, dat de cyclisatie zal moeten worden werkstelligd onder basische omstandigheden, maar het ontstaan van de

verbindingen 127 en 130 tijdens de synthese van 122 werd een slecht voorteken geacht.

Reactie van 122 met NaOMe in MeOH^{103,104,105}, pyridine in kokende toluen¹⁰⁶, triethylamine in MeOH en DBU in MeOH had als resultaat, dat of de uitgangsstof werd teruggevonden of verbinding 130 door eliminatie van de THP-ethergroep was ontstaan. Uit het bovenstaande blijkt, dat de THP-ethergroep niet geschikt is als bescherming van de OH-groep op C-1. De keuze van een andere beschermende groep is echter beperkt, omdat in verband met het gevaar van een retro-aldolreactie een beschermende groep niet onder basische omstandigheden kan worden ingevoerd. Een *tert*-butylether zou een goede mogelijkheid kunnen zijn, omdat het volume van de *tert*-butylgroep protonabstractie bemoeilijkt en *tert*-butoxide bovendien een slechte leavinggroep is. Reactie van isobuteen met 121 gaf echter niet de gewenste *tert*-butylether. De op C-1 aanwezige OH-groep is kennelijk moeilijk bereikbaar en daardoor weinig reactief.

Wel succesvol was tenslotte de poging tot ringsluiting van verbinding 135. Reactie van 135 met 25 mol % NaOMe in MeOH bij 40°C gedurende 22 uur gaf het ringgesloten produkt 142 in 91% opbrengst.

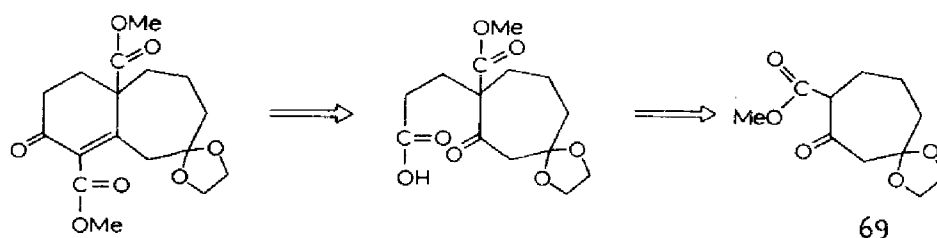


Hoewel met dit resultaat tevens de principiële mogelijkheid van constructie van de A-ring binnen het kader van de gevolgde strategie (III.4) is aangetoond, is het tot nu toe niet mogelijk gebleken de A-ring aan te brengen in aanwezigheid van een zuurstoffunctie op C-1, omdat tijdens de pogingen tot ringsluiting deze zuurstoffunctie werd afgesplitst. Een verder onderzoek naar de mogelijkheden van de vorming van de A-ring met zuurstoffunctie op C-1 zal moeten worden toegespitst op het vinden van een stabiele zuurstoffunctie. De afsplitsing is echter ook in positieve zin te gebruiken en leidt tot de constructie van

een model van het A/B-ringsysteem van C_{19} -diterpeenalkaloïden met een zuurstoffunctie op C-3.

III.4.5 Michaël-reactie van acrylaat met β -keto-ester 69

In *Schema III.2,h* is de Michaël-reactie van acrylaat met een 7-ring β -keto-ester aangegeven als een alternatieve methode om te komen tot de A-ring van C_{19} -diterpeenalkaloïden van het type met een zuurstoffunctie op C-3. In *Schema III.22* is de retrosynthetische analyse weergegeven, uitgaande van de 7-ring β -keto-ester 69, waarvan de synthese is besproken in *III.3*.

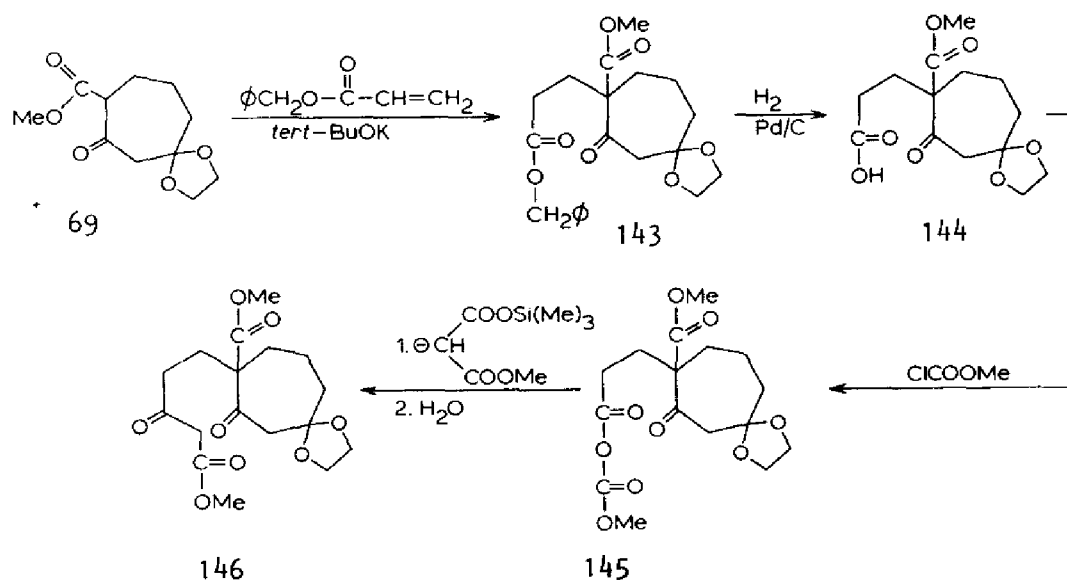


Schema III.22

Een Michaël-reactie van 69 met een ester van acrylzuur als eerste stap in de opbouw van de A-ring leidt slechts dan tot een bruikbaar resultaat, indien het mogelijk is de estergroep van het acrylzuurgedeelte selectief te verwijderen en wel het liefst onder neutrale omstandigheden in verband met de aanwezigheid van zuur- en/of basegevoelige functionele groepen zoals dioxolaan- en methylestergroep (en eventueel andere in de intermediären voor de totaalsynthese). Benzylacrylaat werd daarom als Michaël-acceptor gekozen, omdat de in de volgende stap beoogde afsplitsing van de benzylgroep met waterstof en palladium/kool als katalysator kan verlopen.

Reactie van 69 met benzylacrylaat in *tert*-butylalcohol in aanwezigheid van een katalytische hoeveelheid kalium-*tert*-butoxide bij kamertemperatuur gaf in 92% opbrengst het Michaël-reactieprodukt 143 (*Schema III.23*). De benzylestergroep kon vervolgens inderdaad met waterstof en palladium/kool worden omgezet in carbonzuur 144. De verdere opbouw is weer gebaseerd op de methode, die werd toegepast op de carbonzuren 126 en 133. Reactie van 144 met methylchloroformiaat gaf de actieve

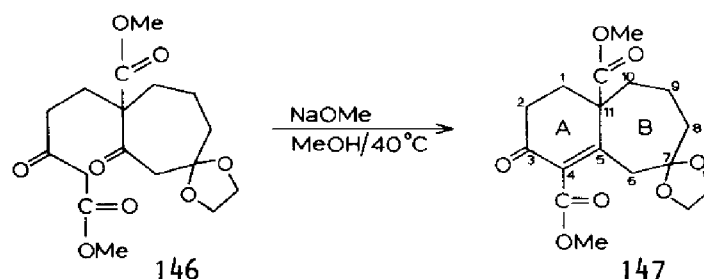
ester 145, die bij 0°C reageerde met het anion van methyl-trimethylsilyl-malonaat. Na hydrolyse werd verbinding 146 in 65% opbrengst verkregen.



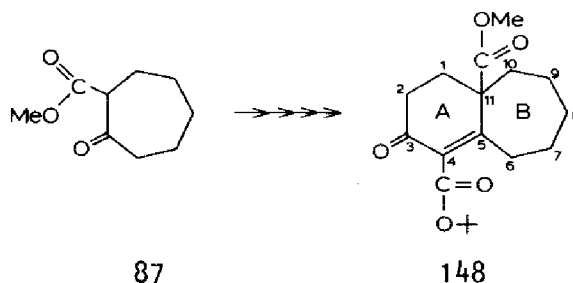
Schema III.23

Ringsluiting van 146 onder zure omstandigheden door koken in benzeen in aanwezigheid van *p*-tolueensulfonzuur, zoals aangegeven voor verbinding 138, is in principe mogelijk, mits onder strikt watervrije condities wordt gewerkt in verband met de aanwezigheid van de dioxolaangroep. Echter, na enkele uren koken van 146 in benzeen met *p*-tolueensulfonzuur, bestond het reactiemengsel uit een aantal produkten, waaronder het genoemde cyclisatieprodukt niet werd aangetroffen. Wel werd duidelijk uit $^1\text{H-NMR}$, dat *p*-tolueensulfonzuur in een aantal van de produkten was geïncorporeerd.

De andere mogelijkheid om de cyclisatie tot stand te brengen is een base gekatalyseerde condensatie, waarbij echter het gevaar bestaat van een protonabstractie van het koolstofatoom tussen de carbonyl- en dioxolaangroep, gevolgd door een irreversibele enolethervorming (vergelijk III.2.3). Reactie van 146 met 20 mol % NaOMe in MeOH bij 40°C gedurende 24 uur gaf een goede opbrengst van het ringgesloten produkt 147. In het reactiemengsel kon geen enolether worden aangetoond,



Op geheel analoge wijze kon, door gebruik te maken van *tert*-butyl-trimethylsilyl-malonaat, verbinding 148 worden bereid, waardoor een gemakkelijke discriminatie tussen de esterfuncties op C-4 en C-11 mogelijk wordt.



De in dit hoofdstuk voor modelsystemen ontwikkelde en beschreven methode voor de constructie van de A-ring, uitgaande van een cyclische β -keto-ester, leidde tot verbindingen 142, 147 en 148, die zodanig zijn gesubstitueerd, dat voldoende mogelijkheden voor de opbouw van de E- en F-ring aanwezig lijken te zijn. Bovendien kan via de dubbele binding in de A-ring ook C-6 worden voorzien van een geschikte substituent. De in III.4.5 ontwikkelde methode voor de aanhechting van de A-ring werd toegepast op een tricyclisch ringsysteem, waarvan de resultaten zijn beschreven in hoofdstuk IV.

III.5 Experimenteel gedeelte

III.5.1 Algemeen

Zie voor algemene informatie over het experimenteel gedeelte II.4.1

III.5.2 Syntheses

Methyl-4,4-ethyleendioxy-1-cyclohepteen-1-carboxylaat (68)

Een oplossing van 336 mg (2 mmol) keton 41a, 155 mg (2,5 mmol) ethyleenglycol en 20 mg *p*-tolueensulfonzuur in 15 ml benzeen werd verhit tot koken. Het gevormde water werd zeer effectief verwijderd door de gecondenseerde damp van de azeotroop benzeen/water door molecuulzeven 4 Å terug te leiden naar het reactievat. Na 4½ uur koken werd het reactiemengsel afgekoeld, verdund met ether en gewassen met een verzadigde NaHCO₃-oplossing en een verzadigde NaCl-oplossing. Vervolgens werd gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 400 mg 68 als lichtgele olie (94%), zuiver volgens TLC(SiO₂, CHCl₃)

¹H-NMR: 6,94 (bt, ³J = 7, 1H, H-2); 3,96 (s, 4H, OCH₂CH₂O); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 2,65-2,47 (m, 4H, H-3, H-7); 2,08-1,86 (m, 2H, H-5); 1,82-1,51 (m, 2H, H-6).

IR: 1698 (C=O); 1642 (C=C).

Massaspectrum: 212 (M⁺, 1,2%); 183 (4,2%); 153 (4,1%); 99 (100%).

¹³C-NMR (22,63 MHz): 167,7 (s, COOCH₃); 136,6 (s, C-1); 136,4 (d, ¹J = 162, C-2); 107,6 (s, C-4); 64,2 (t, ¹J = 150, OCH₂CH₂O); 51,5 (q, ¹J = 147, COOCH₃); 40,6 (t, ¹J = 127, C-3); 37,2 (t, ¹J = 128, C-5); 26,3 (t, ¹J = 132, C-7); 22,4 (t, ¹J = 128, C-6).

Methyl-4,4-ethyleendioxy-2-oxocycloheptaan-1-carboxylaat (69)

Aan een oplossing van 2,25 g (9,8 mmol) 79 in 32,5 ml benzeen w.v. en 32,5 ml DMSO w.v. werd toegevoegd 6,09 g (29,5 mmol) DCC en 0,94 g (5,05 mmol) pyridiniumtrifluoracetaat. De vorming van DCU werd al zeer spoedig zichtbaar door troebeling van het reactiemengsel. Geroerd werd gedurende 20 uur bij kamertemperatuur, waarna het reactiemengsel werd gefiltreerd via een vouwfilter en de filterkoek gewassen met ether. Het filtraat werd verdund met 165 ml ether en afgekoeld tot 0°C. Om de overmaat DCC te vernietigen werd vervolgens 1,77 g (19,7 mmol) oxaalzuur in 16,5 ml methanol toegevoegd en geroerd gedurende 15 minuten bij 0°C (tot geen gasontwikkeling meer was waar te nemen). Het reactiemengsel werd gefiltreerd en de filterkoek gewassen met ether. Het filtraat werd 4 maal gewassen met water en de verzamelde waterlagen werden 2 maal geëxtraheerd met ether, tenslotte werden de verzamelde organische lagen 2 maal gewassen met water, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 2,05 g 69 als een kleurloze kristallijne stof (92%; smeltpunt na kristalliseren uit diëthylether/pentaaan 1:1: 29-33°C).

¹H-NMR: 12,62 (s, 1/3H, OH); 3,97 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 3,76 (s, OCH₃, 1H, enolvorm); 3,72 (s, OCH₃, 2H, ketovorm); 3,68-3,48 (m, 2/3H, H-1); 3,21-2,66 (m, 2H, H-3); 2,51-1,57 (m, 6H, H-5, H-6, H-7).

IR: 3530 (OH); 1735 (C=O van ester); 1710 (C=O van keton); 1650 (C=O van ester, enolvorm); 1620 (C=C, enolvorm).

Massaspectrum: berekend voor $C_{11}H_{16}O_5$: 228,0997;
gevonden: 228,1001 (8,8%); 99 (100%).

Berekend voor $C_{11}H_{16}O_5$ (228,24) C: 57,88%; H: 7,07%;
gevonden C: 57,66%; H: 7,04%.

1,1-Dicyano-4-methoxy-1,3-butadiëen (71)

Bereiding volgens het voorschrift van T.A. Bryson et al.⁵⁶.

Methyl-1,2-epoxy-4,4-ethyleendioxycycloheptaan-1-carboxylaat (78)

A: bereiding van peroxytrifluorazijnzuur

Aan een ijsgekoeld en geroerd mengsel van 5 ml dichloormethaan w.v. en 24 mmol H_2O_2 (655 μ l H_2O_2 90%) werd in 10 minuten toegedruppeld 6,05 g (28,8 mmol) trifluorazijnzuuranhydride, waarna nog 15 minuten werd geroerd bij 0°C.

B: epoxydatie van 68

Aan een tot 40°C verwarmd mengsel van 1,02 g (4,8 mmol) 68 en 13,36 g (76,8 mmol) K_2HPO_4 w.v. (gedroogd bij 50°C in vacuüm gedurende 20 uur) in 20 ml dichloormethaan w.v. werd onder krachtig roeren in 20 minuten toegedruppeld het peroxytrifluorazijnzuur (zie A; toedruppelen via een teflonslang door overdruk). Het toevoegen dient voorzichtig te gebeuren, daar de reactie sterk exotherm is. Na het toevoegen werd nog 30 minuten geroerd bij 40°C en na afkoelen werd net zoveel water toegevoegd totdat alle zouten waren opgelost. De waterlaag werd 2 maal geëxtraheerd met dichloormethaan en de verzamelde organische lagen werden gewassen met een verzadigde $NaHCO_3$ -oplossing en een verzadigde $NaCl$ -oplossing, gedroogd op $MgSO_4$, gefiltreerd en ingedampd in vacuüm. Verkregen werd 975 mg 78 als een kleurloze vaste stof (89%) (smelpunt: 31-33°C).

1H -NMR: 3,96 (bs, 4H, OCH_2CH_2O); 3,76 (s, 3H, OCH_3); 3,27 (dd, $^3J = 6,5$, $^3J = 6,5$, 1H, H-2); 2,89-2,38 (m, 2H, H-3); 2,05-1,45 (m, 6H, H-5, H-6, H-7).

IR (CCl_4): 1735 (C=O).

^{13}C -NMR (22,63 MHz, off-resonance): 171,3 (s, $COOCH_3$); 109,1 (s, C-4); 64,5 en 64,0 (2 x t, OCH_2CH_2O); 59,5 (s, C-1); 56,1 (d, C-2); 52,4 (q, $COOCH_3$); 40,0 (t, C-3); 38,6 (t, C-5); 28,7 (t, C-7); 19,8 (t, C-6).

Massaspectrum: berekend voor $C_{11}H_{16}O_5$: 228,0997;
gevonden: 228,0988 (2,1%); 169 (80%); 99 (100%).

Methyl-4,4-ethyleendioxy-2-hydroxycycloheptaan-1-carboxylaat (79)

Aan een tot -78°C afgekoelde oplossing van 1,14 g (5,0 mmol) 78 in 20 ml THF w.v. werd 150 ml ammoniak toegevoegd (gedestilleerd vanaf natrium), gevolgd door 87,5 mg (12,5 mmol) lithium (onder krachtig roeren). Nadat alle lithium was opgelost werd vast NH_4Cl toegevoegd. Na verdampen van de ammoniak werd het residu in vacuüm ingedampt, vervolgens onder ijskoeling opgelost in 100 ml verzadigde NaHCO_3 -oplossing, verzadigd met vast NaCl en 3 maal geëxtraheerd met ether. De verzamelde etherlagen werden gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 802 mg 79 (70%). Chromatografie met behulp van de mini-prep gaf een kleurloze kristallijne stof (smelpunt $66-73^{\circ}\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$: 4,28-4,00 (m, 1H, H-2); 3,95 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,71 (s, 3H, OCH_3); 2,81 (d, $^3\text{J} = 6,0$, 1H, OH); 2,83-2,48 (m, 1H, H-1); 2,10 (bd, $^3\text{J} = 5$, 2H, H-3); 2,03-1,56 (m, 6H, H-5, H-6, H-7).

IR: 3450 (breed, OH); 1720 ($\text{C}=\text{O}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (off-resonance): 175,7 (s, COOCH_3); 109,8 (s, C-4); 68,2 (d, C-2); 64,0 en 63,9 (2 x t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 53,9 (d, C-1); 51,6 (q, COOCH_3); 44,3 (t, C-3); 38,5 (t, C-5); 28,3 (t, C-7); 21,6 (t, C-6).

Massaspectrum: berekend voor $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5$: 230,1146;
gevonden : 230,1153 (1,5%); 213 (1,6%); 171 (2,5%);
115 (100%).

Berekend voor: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (230,25) C: 57,38%; H: 7,88%;
gevonden : C: 57,23%; H: 7,94%.

(2-Ethoxycarbonylcycloheptylideen)malononitril (83)

Een oplossing van 1,84 g (10 mmol) 82, 825 mg (12,5 mmol) malononitril, 572 μl (10 mmol) ijsazijn en 770 mg (10 mmol) ammoniumacetaat in 17 ml benzeen werd verhit tot koken. De kleur van het reactiemengsel veranderde snel van kleurloos naar geel en het gevormde water werd effectief verwijderd door de gecondenseerde damp van de azeotroop benzeen/water door molecuulzeven 4 \AA naar het reactievat terug te leiden. Na $2\frac{1}{2}$ uur werd het reactiemengsel afgekoeld en 3 maal gewassen met water, vervolgens gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 2,25 g 83 als een gele visceuse olie (97%).

$^1\text{H-NMR}$: 4,19 (q, $^3\text{J} = 7$, 2H, OCH_2CH_3); 4,02 (dd, $^3\text{J} = 9$, $^3\text{J} = 6$, 1H, H-2); 3,18-1,18 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H-6 en H-7); 1,27 (t, $^3\text{J} = 7$, 3H, OCH_2CH_3).

IR: 2239 (CN); 1733 ($\text{C}=\text{O}$); 1587 ($\text{C}=\text{C}$).

Ethyl-2-(1,1-dicyanoethyl)-1-cyclohepteen-1-carboxylaat (85) en
ethyl-2-(1,1-dicyanoethyl)-2-cyclohepteen-1-carboxylaat (86)

Aan een tot -60°C afgekoelde oplossing van 0,66 ml 1,6N BuLi in hexaan (1,05 mmol) en 2,3 ml THF w.v. werd toegedruppeld 143 μl diisopropylamine (1,02 mmol). Vervolgens werd opgewarmd tot 0°C en na 15 minuten roeren werd 116 mg (0,5 mmol) **83** toegedruppeld. Na 20 minuten roeren bij 0°C werd afgekoeld tot -60°C en toegevoegd 156,2 mg (1,1 mmol) MeI in 109,5 μl HMPT. Het koelbad werd verwijderd en opgewarmd tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd aangezuurd met 2N HCl en de waterlaag 3 maal geëxtraheerd met ether. De verzamelde etherlagen werden gewassen met water, gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van preparatieve dunnelaagplaten (SiO_2 ; elutiemiddel; ethylacetaat/petroleumether 60- 80°C , 2:3). Verkregen werd 57,1 mg **85** en **86** als een kleurloze olie (46%).

$^1\text{H-NMR}$: 6,45 (bt, $^3\text{J} = 6 \text{ Hz}$, 1/3H, H-3); 4,28 en 4,23 (2 x q, $^3\text{J} = 6,5$, samen 2H, OCH_2CH_3); 3,40 (breed signaal, 1/3H, H-1); 2,60-1,44 (breed signaal, 9 2/3H, H-3, H-4, H-5, H-6 en H-7); 2,05 en 1,90 (2 x s, samen 3H, CH_3); 1,38 en 1,32 (2 x t, $^3\text{J} = 6,5$, samen 3H, OCH_2CH_3).

Methyl-1-(3-fenylthio-1-oxopropyl)-2-oxocycloheptaan-1-carboxylaat (88)

Aan een suspensie van 462 mg (11,0 mmol) 55% NaH (3 maal gewassen met ether w.v.) in 10 ml THF w.v. werd toegedruppeld 1,7 g (10 mmol) β -keto-ester **87**. Nadat een heldere oplossing was ontstaan, werd onder roeren snel 2,46 g (11 mmol) $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ en 10 ml THF w.v. toegevoegd. Na korte tijd was het $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ opgelost en werd 2,01 g (10 mmol) zuurchloride **73** toegevoegd. Vervolgens werd verwarmd tot koken en na 15 minuten werd afgekoeld tot kamertemperatuur en aangezuurd met 2N H_2SO_4 . De waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd met ether. De verzamelde etherlagen werden gewassen met een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 3,02 g **88** als een lichtgele olie (90%).

$^1\text{H-NMR}$: 7,40-7,17 (m, 5H, fenylring); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 3,36-3,14 (m, 2H, SCH_2); 2,93-2,79 (m, 2H, SCH_2CH_2); 2,78-2,52 (breed signaal, 2H, H-3); 2,32-2,13 (breed signaal, 2H, H-7); 1,88-1,60 (breed signaal, 6H, H-4, H-5, H-6).

IR: 1740 ($\text{C}=\text{O}$, ester); 1714 ($\text{C}=\text{O}$, keton).

Methyl-1-(1-oxo-2-propenyl)-2-oxocycloheptaan-1-carboxylaat (90)

Een oplossing van 668 mg (2 mmol) **88** in 10,7 ml methanol werd afgekoeld tot 0°C . Onder roeren werd in 5 minuten in porties een verzadigde oplossing van NaIO_4 in water toegevoegd (0,73 g \approx 3,6 mmol), waar-

bij na de laatste toevoeging een wit neerslag ontstond. Na 10 minuten roeren bij 0°C werd opgewarmd tot kamertemperatuur en geroerd gedurende 16 uur. Vervolgens werd verdund met water en 4 maal geëxtraheerd met chloroform. De verzamelde chloroformlagen werden gewassen met een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd vervolgens weer opgelost in 5 ml chloroform en verhit tot koken. Na 12 uur koken werd afgekoeld en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 381 mg **90** als een kleurloze vaste stof (85%; smeltpunt: 27-33°C).

$^1\text{H-NMR}$: 6,68-5,64 (ABX, $\delta_A = 6,50$, $\delta_B = 6,36$, $\delta_X = 5,71$, $J_{AB} = 17$, $J_{AX} = 10$, $J_{BX} = 1,8$, 3H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 2,67 (breed signaal, 2H, H-3); 2,26 (breed signaal, 2H, H-7); 1,70 (breed signaal, 6H, H-4, H-5 en H-6).

Massaspectrum: berekend voor $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$: 224,1052;
gevonden: 224,1060 (6,13%); 165 (9,3%); 110 (5,9%);
55 (100%).

Berekend voor $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (224,25) C: 64,27%; H: 7,19%;
gevonden C: 63,99%; H: 7,17%.

Methyl-1-hydroxymethyl-2-oxocycloheptaan-1-carboxylaat (**96**)

Aan 3,4 g (20 mmol) β -keto-ester **87**, afgekoeld tot 0°C, werd in 45 minuten toegedruppeld een ijskoud mengsel van 40 mg CaO, 2 g formaldehydoplossing (35%) en 200 mg water (toevoegen via een teflonslang door overdruk), gevolgd door 20 minuten roeren bij 0°C. Vervolgens werd aangezuurd met 4N H_2SO_4 en de waterlaag verzadigd met $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. De waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd met ether en de verzamelde etherlagen werden gewassen met een verzadigde NaHCO_3 -oplossing en een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 3,69 g (92%) **96** als een kleurloze olie, zuiver volgens TLC (SiO_2 , CHCl_3 /ether, 10:1).

$^1\text{H-NMR}$: 4,21-2,96 (ABX, $\delta_A = 4,00$, $\delta_B = 3,73$, $\delta_X = 3,05$, $J_{AB} = 11$, $J_{AX} = 4,5$, $J_{BX} = 9$, 3H, $\text{CH}_2\text{-OH}$); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 2,64 (breed signaal, 2H, H-3); 1,91 (breed signaal, 2H, H-7); 1,67 (breed signaal, 6H, H-4, H-5 en H-6).

Methyl-2-oxo-1-(2-tetrahydropyranyloxymethyl)cycloheptaan-1-carboxylaat (**97**)

Aan een oplossing van 24,7 g (0,124 mol) **96** in 865 ml dichloormethaan werd toegevoegd 15,6 g (0,185 mol) vers gedestilleerde dihydropyran en 3,33 g pyridinium-*p*-tolueensulfonaat. Na 18 uur roeren bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel gewassen met achtereenvolgens een ijskoude verzadigde NaHSO_3 -oplossing, een verzadigde

NaHCO₃-oplossing en een verzadigde NaCl-oplossing; vervolgens werd gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 31,1 g **97** als een kleurloze olie (88%).

¹H-NMR (isomerenmengsel; verhouding 1:1): 4,59 (bs, 1H, OCHO); 3,99 en 3,81 (2 x AB, δ_A = 4,16, δ_B = 3,81, J_{AB} = 9 en δ_A = 3,98, δ_B = 3,64, J_{AB} = 9, samen 2H, CH₂OTHP); 3,97-3,36 (breed signaal, 2H, H-6-THP); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 2,80 (breed signaal, 2H, H-3); 2,18 (breed signaal, 2H, H-7); 1,64 (breed signaal, 12H, H-4, H-5 en H-6; H-3-, H-4- en H-5-THP).

Methyl-2-hydroxy-1-(2-tetrahydropyranyloxymethyl)cycloheptaan-1-carboxylaat (**98**)

Aan een ijsgekoelde suspensie van 8,96 g (224 mmol) LiAlH₄ 95% en 840 ml ether w.v. werd in 15 minuten toegedruppeld een oplossing van 49,8 g (672 mmol) *tert*-BuOH w.v. in 60 ml THF w.v., waarna 10 minuten werd geroerd bij 0°C. Vervolgens werd in 5 minuten toegedruppeld 35 g (123,2 mmol) **97** in 60 ml THF w.v., gevolgd door 3¼ uur roeren bij 0°C. Door voorzichtig toevoegen van 4 N azijnzuur bij 0°C werd de overmaat reductiemiddel (LiAlH(O-*tert*-Bu)₃) vernietigd. Het reactiemengsel werd verdund met 200 ml ether en na 5 minuten roeren werd de etherlaag afgeschonken; deze procedure werd 2 maal herhaald. De verzamelde etherlagen werden gewassen met een verzadigde NaHCO₃-oplossing en een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 29,2 g **98** als een kleurloze olie (83%).

¹H-NMR (isomerenmengsel): 4,76-4,52 (breed signaal, 1H, OCHO); 4,48-4,22 (breed signaal, 1H, H-2); 4,20-3,31 (m, 5H, OH, CH₂OTHP, H-6-THP); 3,74 en 3,73 (verhouding 1:1, s, samen 3H, OCH₃); 2,11-1,27 (breed signaal, 16H, H-3, H-4, H-5, H-6 en H-7; H-3-, H-4- en H-5-THP).

Methyl-2-benzyloxymethyloxy-1-(2-tetrahydropyranyloxymethyl)cycloheptaan-1-carboxylaat (**99**)

Aan een oplossing van 3,67 g (12,8 mmol) **98** in 75 ml dichloormethaan w.v. werd 2,83 g (18 mmol) benzyloxymethylchloride¹⁰⁷ en 2,34 g (18 mmol) N-ethyldiisopropylamine toegevoegd. Het reactiemengsel werd geroerd bij kamertemperatuur gedurende 18 uur, vervolgens aangezuurd met 4 N azijnzuur, gewassen met een verzadigde NaHCO₃-oplossing en een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 3,03 g **99** als een kleurloze olie (58%).

¹H-NMR (isomerenmengsel): 7,35 (bs, 5H, fenylring); 4,90-4,54 (m, 5H,

OCHO; $\phi\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{O}$); 4,08-3,38 (m, 5H, H-2, H-6-THP, CH_2OTHP); 3,69 (s, 3H, OCH_3); 2,14-1,27 (breed signaal, 16H, H-3, H-4, H-5, H-6 en H-7; H-3-, H-4- en H-5-THP).

2-Benzylloxymethyloxy-1-hydroxymethyl-1-(2-tetrahydropyranyloxymethyl)-cycloheptaan (100)

Aan een ijsgekoelde suspensie van 3,87 g (96,8 mmol) LiAlH_4 95% en 360 ml ether w.v. werd in 25 minuten een oplossing van 13,07 (32,2 mmol) **99** in 450 ml THF w.v. toegedruppeld. Na opwarmen tot kamertemperatuur werd gedurende 20 uur geroerd. Vervolgens werd het reactiemengsel verwarmd tot koken. Na 30 minuten werd afgekoeld tot kamertemperatuur, de overmaat LiAlH_4 voorzichtig vernietigd met water en de organische laag gedecanteerd. De achtergebleven witte suspensie werd 2 maal gewassen met ether. De verzamelde etherlagen werden gewassen met een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 11,7 g **100** als een kleurloze olie (96%), zuiver volgens TLC (SiO_2 , ethylacetaat/petroleumether 60-80°C, 1:3).

$^1\text{H-NMR}$ (isomerenmengsel): 7,34 (bs, 5H, fenyling); 4,76 (bs, 2H, OCH_2O); 4,64 (bs, 2H, $\phi\text{CH}_2\text{O}$); 4,55 (breed signaal, 1H, OCHO); 4,05-3,36 (m, 8H, H-2, CH_2OH , CH_2OTHP , H-6-THP); 2,11-1,21 (breed signaal, 16H, H-3, H-4, H-5, H-6 en H-7; H-3-, H-4- en H-5-THP).

2-Benzylloxymethyloxy-1-(2-tetrahydropyranyloxymethyl)cycloheptaan-1-carbaldehyd (101a)

Aan een oplossing van 660,1 mg (1,75 mmol) **100** in 5,7 ml benzeen w.v. en 5,7 ml DMSO w.v. werd 1,08 g (5,26 mmol) DCC en 168,9 mg (0,875 mmol) pyridiniumtrifluoracetaat toegevoegd, waarna 20 uur bij kamertemperatuur werd geroerd. Het reactiemengsel werd gefiltreerd via een vouwfilter en de filterkoek nagespoeld met ether. Het filtraat werd 3 maal gewassen met water, de verzamelde waterlagen werden 2 maal geëxtraheerd met ether en tenslotte werden de verzamelde etherlagen 2 maal gewassen met water, gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 615,3 mg **101a** als een kleurloze olie (94%).

$^1\text{H-NMR}$ (isomerenmengsel): 9,72 en 9,69 (s, 1H, CHO); 7,36 (bs, 5H, fenyling); 4,78 (m, 2H, OCH_2O); 4,61 (bs, 3H, $\phi\text{CH}_2\text{O}$, OCHO); 4,36-3,42 (m, 5H, H-2, H-6-THP, CH_2OTHP); 2,09-1,29 (breed signaal, 16H, H-3, H-4, H-5, H-6 en H-7; H-3-, H-4- en H-5-THP).

2-Benzyloxymethyloxy-1-(4-ethoxycarbonyl-1-hydroxy-3-oxobutyl)-1-(2-tetrahydropyranyloxymethyl)cycloheptaan (102)

Aan een ijsgekoelde suspensie van 27,7 mg (0,69 mmol) 60% NaH (3 maal gewassen met ether w.v.) en 1,15 ml THF w.v. werd toegedruppeld 81,9 mg (0,63 mmol) ethylacetoacetaat. Na 15 minuten roeren bij 0°C werd 433 µl 1,54 N BuLi in hexaan (0,67 mmol) toegedruppeld, waarna opnieuw 15 minuten geroerd werd bij 0°C. Tenslotte werd 216,7 mg (0,574 mmol) aldehyd 101a in 450 µl THF w.v. toegevoegd. Het reactiemengsel kreeg een oranje kleur. Na 30 minuten roeren bij 0°C werd het reactiemengsel aangezuurd met 4 N azijnzuur. De zure waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd met ether en de verzamelde etherlagen werden gewassen met een verzadigde NaHCO₃-oplossing en een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd met behulp van de mini-prep gechromatografeerd. Verkregen werd 217,5 mg 102 als een kleurloze olie (75%).

¹H-NMR (isomerenmengsel): 7,35 (bs, 5H, fenyling); 4,86-4,72 (m, 2H, OCH₂O); 4,66 (bs, 2H, φCH₂O); 4,59 (breed signaal, 1H, OCHO); 4,21 (q, ³J = 7, 2H, OCH₂CH₃); 4,14-3,33 (m, 9H, H-2, CH₂OTHP, CHOH, H-6-THP, COCH₂COOC₂H₅); 2,97-2,71 (m, 2H, CH₂CO); 2,13-1,24 (breed signaal, 16H H-3, H-4, H-5, H-6 en H-7; H-3-, H-4- en H-5-THP); 1,29 (t, ³J = 7, 3H, OCH₂CH₃).

2-Benzyloxymethyloxy-1-[4-ethoxycarbonyl-3-oxo-1-(2-tetrahydropyranyloxybutyl)]-1-(2-tetrahydropyranyloxymethyl)cycloheptaan (103)

Aan een oplossing van 403,7 mg (0,798 mmol) 102 in 2,0 ml dihydropyran (vers gedestilleerd) werd toegevoegd 4 mg *p*-tolueensulfonzuur. Na 3 uur roeren bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel verdund met ether en gewassen met een ijskoude verzadigde NaHSO₃-oplossing, een verzadigde NaHCO₃-oplossing en een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 334,1 mg 103 als een kleurloze olie (71%).

¹H-NMR (isomerenmengsel): 7,33 (m, 5H, fenyling); 4,92-4,43 (m, 6H, OCHO, φCH₂OCH₂O); 4,21 (q, ³J = 7, 2H, OCH₂CH₃); 4,12-3,24 (m, 10H, H-2, CH₂OTHP, H-6-THP, CHOTHP, COCH₂COOC₂H₅); 3,08-2,83 (m, 2H, CH₂CO); 2,09-1,23 (breed signaal, 22H, H-3, H-4, H-5, H-6 en H-7; H-3-, H-4- en H-5-THP); 1,28 (t, ³J = 7, 3H, OCH₂CH₃).

2-Benzyloxymethyloxy-1-(2-ethoxycarbonyl-1-hydroxyethyl)-1-(2-tetrahydropyranyloxymethyl)cycloheptaan (107)

Aan 10,34 ml ijsgekoelde 1,54 N BuLi in hexaan (15 mmol) werd in 10 minu-

ten toegedruppeld 1,52 g (15 mmol) diisopropylamine w.v.. Na 15 minuten roeren bij 0°C werd het mengsel afgekoeld tot -78°C in een CO₂/acetonbad en in 10 minuten werd 1,32 g (15 mmol) ethylacetaat p.a. toegedruppeld, waarna nog 20 minuten werd geroerd bij -78°C. Tenslotte werd 3,76 g (10 mmol) aldehyd 101a in 5 ml THF w.v. toegedruppeld. Na 45 minuten roeren bij -78°C werd aangezuurd met 4 N azijnzuur en opgewarmd tot kamertemperatuur. De zure waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd met ether en de verzamelde etherlagen werden gewassen met een verzadigde NaHCO₃-oplossing en een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 3,75 g 107 als een kleurloze olie (81%).

¹H-NMR (isomerenmengsel): 7,34 (bs, 5H, fenyling); 4,86-4,74 (m, 2H, OCH₂O); 4,65 (bs, 2H, φCH₂O); 4,60 (breed signaal, 1H, OCHO); 4,18 (q, ³J = 7, 2H, OCH₂CH₃); 4,10-3,30 (m, 7H, H-2, CHOH, CH₂OTHP, H-6-THP); 2,73-2,53 (m, 2H, CH₂COOC₂H₅); 2,07-1,37 (breed signaal, 16H, H-3, H-4, H-5, H-6 en H-7; H-3-, H-4- en H-5-THP); 1,27 (t, ³J = 7, 3H, OCH₂CH₃).

2-Benzyloxymethyloxy-1-[(2-ethoxycarbonyl-1-methoxymethyloxy)-ethyl]-1-(2-tetrahydropyranyloxymethyl)cycloheptaan (108)

Aan een ijsgekoelde oplossing van 3,75 g (8,08 mmol) 107 in 3,25 g (40,4 mmol) methoxymethylchloride werd 5,22 g (40,4 mmol) N-ethyl-diisopropylamine toegevoegd, waarna werd geroerd bij kamertemperatuur gedurende 13 uur. Het reactiemengsel werd verdund met dichloormethaan en aangezuurd met 4 N azijnzuur. De zure waterlaag werd geëxtraheerd met dichloormethaan en de verzamelde organische lagen werden gewassen met een verzadigde NaHCO₃-oplossing en een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 2,32 g 108 als een kleurloze olie (57%).

¹H-NMR (isomerenmengsel): 7,35 (bs, 5H, fenyling); 4,90-4,49 (m, 7H, OCHO, φCH₂OCH₂O, OCH₂OCH₃); 4,15 (q, ³J = 7, 2H, OCH₂CH₃); 4,06-3,21 (m, 6H, H-6-THP, CHOMOM, H-2, CH₂OTHP); 3,35 (s, 3H, OCH₃); 2,86-2,51 (m, 2H, CH₂COOC₂H₅); 1,99-1,37 (breed signaal, 16H, H-3, H-4, H-5, H-6 en H-7; H-3-, H-4- en H-5-THP); 1,28 (t, ³J = 7, 3H, OCH₂CH₃).

IR: 1729 (C=O).

2-Hydroxymethyl-2-(2-tetrahydropyranyloxymethyl)-1-cycloheptanol (115)

Bereiding uit 97 door reductie met LiAlH₄, analoog aan de synthese van 100 uit 99.

Opbrengst: 99%, kleurloze olie, zuiver volgens TLC (SiO₂, ethylacetaat/petroleumether 60-80°C, 1:1).

¹H-NMR (isomerenmengsel): 4,54 (breed signaal, 1H, OCHO); 4,14-2,99, (bm, 9H, H-1, OH, CH₂OH, CH₂OTHP, H-6-THP); 1,98-1,07 (breed signaal, 16H, H-3, H-4, H-5, H-6 en H-7; H-3-, H-4- en H-5-THP).

IR: 3460 (OH).

2-Benzyloxymethyl-2-(2-tetrahydropyranyloxymethyl)-1-cycloheptanol (116)

Aan een suspensie van 2,04 g (48,7 mmol) 55% NaH (3 maal gewassen met ether w.v.) en 77 ml THF w.v. werd een oplossing van 11,73 g (45,5 mmol) 115 in 30,5 ml THF w.v. toegedruppeld. Nadat een heldere oplossing was ontstaan werd 8,33 g (48,7 mmol) benzylbromide toegevoegd, waarna 22 uur werd geroerd bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd aangezuurd met 4 N azijnzuur en de zure waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd met ether. De verzamelde etherlagen werden gewassen met een verzadigde NaHCO₃-oplossing en een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd met behulp van de mini-prep gechromatografeerd. Verkregen werd 11,39 g 116 als een kleurloze olie (72%) en 2,91 g 117 als een kleurloze olie (18%).

¹H-NMR (116, isomerenmengsel): 7,33 (bs, 5H, fenyling); 4,54 (aan de basis verbreed s, 3H, ϕ CH₂O, OCHO); 4,05-3,36 (m, 8H, H-1, OH, H-6-THP, CH₂OTHP, ϕ CH₂OCH₂); 1,92-1,24 (breed signaal, 16H, H-3, H-4, H-5, H-6 en H-7; H-3-, H-4- en H-5-THP).

¹H-NMR (117, isomerenmengsel): 7,33 (s, 5H, fenyling); 4,48 en 4,47 (2 x AB, $\delta_A = 4,33$, $\delta_B = 4,63$, $J_{AB} = 11,5$ en $\delta_A = 4,32$, $\delta_B = 4,61$, $J_{AB} = 11,5$, samen 2H, ϕ CH₂O); 4,68-4,39 (breed signaal, 1H, OCHO); 4,06-3,13 (bm, 8H, H-2, CH₂OH, H-6-THP, CH₂OTHP); 1,96-1,24 (breed signaal, 16H, H-3, H-4, H-5, H-6 en H-7; H-3-, H-4- en H-5-THP).

2-Benzyloxymethyl-2-(2-tetrahydropyranyloxymethyl)-1-cycloheptanon (118)

Bereiding uit 116 door oxydatie, analoog aan de synthese van 101a uit 100.

Opbrengst: 81%, kleurloze olie, zuiver volgens TLC (SiO₂, ethylacetaat/petroleumether 60-80°C, 1:9).

¹H-NMR: 7,35 (bs, 5H, fenyling); 4,62 (breed signaal, 1H, OCHO); 4,55 (bs, 2H, ϕ CH₂O); 4,05-3,48 (m, 6H, H-6-THP, CH₂OTHP, ϕ CH₂OCH₂); 2,63 (breed signaal, 2H, H-7); 2,07-1,51 (breed signaal, 14H, H-3, H-4, H-5 en H-6; H-3-, H-4- en H-5-THP).

2-Benzylloxymethyl-2-hydroxymethyl-1-cycloheptanon (119)

Een oplossing van 1,05 g (3,02 mmol) **118**, 81,2 mg pyridinium-*p*-tolueen-sulfonaat en 24,3 ml ethanol 96% werd gedurende 16 uur geroerd bij 55°C. Na afkoelen werd het reactiemengsel ingedampt in vacuüm en het residu opgenomen in ether. De etheroplossing werd gewassen met een verzadigde NaHCO₃-oplossing en een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 759,3 mg **119** als een kleurloze olie (96%), zuiver volgens TLC (SiO₂, ethylacetaat/petroleumether 60-80°C, 1:2).

¹H-NMR: 7,32 (bs, 5H, fenyling); 4,53 (s, 2H, ϕ CH₂O); 4,00-3,51 (m, 4H, ϕ CH₂OCH₂, CH₂OH); 2,75-2,49 (breed signaal, 3H, H-7, OH); 2,15-1,42 (breed signaal, 8H, H-3, H-4, H-5 en H-6).

1-Benzylloxymethyl-2-oxo-1-cycloheptaancarbaldehyd (120)

Bereiding uit **119** door oxydatie, analoog aan de synthese van **69** uit **79**. Zuivering door kolomchromatografie; korte silicagelkolom en snelle elutie met ethylacetaat/petroleumether 60-80°C, 1:9). Opbrengst: 64%, kleurloze olie.

¹H-NMR: 9,69 (s, 1H, CHO); 7,26 (bs, 5H, fenyling); 4,45 (s, 2H, ϕ CH₂O); 3,71 (AB, $\delta_A = 3,83$, $\delta_B = 3,58$, $J_{AB} = 9,2$, 2H, ϕ CH₂OCH₂); 2,46 (breed signaal, 2H, H-3); 1,99-1,31 (breed signaal, 8H, H-4, H-5, H-6 en H-7).

2-Benzylloxymethyl-2-(1-hydroxy-4-methoxycarbonyl-3-oxobutyl)-1-cycloheptanon (121)

Aan een ijsgekoelde suspensie van 24,2 mg (0,605 mmol) 60% NaH (3 maal gewassen met ether w.v.) en 1 ml THF w.v. werd in ca. 10 minuten toegedruppeld 63,8 mg (0,55 mmol) methylacetoacetaat, waarna 15 minuten werd geroerd bij 0°C. Vervolgens werd 376 μ l 1,55 N BuLi in hexaan (0,583 mmol) toegedruppeld, waarna 15 minuten werd geroerd bij 0°C. Het reactiemengsel werd nu afgekoeld tot -78°C met een CO₂/acetonbad. Tenslotte werd 130 mg (0,5 mmol) **120**, opgelost in 250 μ l THF w.v. toegevoegd. Na 60 minuten roeren bij -78°C werd aangezuurd met 4 N azijnzuur en opgewarmd tot kamertemperatuur. De zure waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd met ether, de verzamelde etherlagen werden gewassen met een verzadigde NaHCO₃-oplossing en een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 148,8 mg **121** als ruw produkt (79%). Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van preparatieve-dunnelaagplaten (SiO₂, ethylacetaat/petroleumether 60-80°C, 1:1). Verkregen werd 86,5 mg **121** als een kleurloze olie (46%).

¹H-NMR (isomerenmengsel): 7,32 (s, 5H, fenyling); 4,50 (s, 2H, ϕ CH₂O); 4,57-4,20 (m, 1H, CHOH); 3,64 (AB, $\delta_A = 3,79$, $\delta_B = 3,49$, $J_{AB} = 10$, 2H

CH_2OCH_2); 3,71 (s, 3H, OCH_3); 3,47 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$); 3,41 (d, 1H, $^3J = 4,5$, OH); 2,78-2,59 (m, 2H, CH_2CO); 2,71-2,22 (breed signaal, 2H, H-7); 1,97-1,07 (breed signaal, 8H, H-3, H-4, H-5 en H-6).

IR: 3490 (OH); 3020 (CH van de fenylring); 1745 (C=O, keton); 1710 (C=O, keton [7-ring]); beide zijn maxima van een brede absorptie, waarbinnen ook de carbonylabsorptie van de ester valt.

2-Benzoyloxymethyl-2-[4-methoxycarbonyl-3-oxo-1-(2-tetrahydro-pyraniloxy)butyl]-1-cycloheptanon (122), uitgaande van 121

Bereiding uit 121 en DHP, analoog aan de synthese van 103 uit 102. Na chromatografie met behulp van de mini-prep werd 122 als een kleurloze olie verkregen (75%).

2-Benzoyloxymethyl-2-[4-methoxycarbonyl-3-oxo-1-(2-tetrahydro-pyraniloxy)butyl]-1-cycloheptanon (122), uitgaande van 125

Aan een oplossing van 1335 mg (3,09 mmol) 125 in 8,1 ml 0,4185 N KOH in methanol werd 405 μl water toegevoegd. Vervolgens werd elke 30 minuten eenzelfde hoeveelheid water toegevoegd (totaal 5 maal). Na 24 uur roeren bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel ingedampt in vacuüm. De resterende waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd met ether om de niet zure bestanddelen te verwijderen. De waterlaag werd afgekoeld tot 0°C en aangezuurd tot pH = 1 à 2 met ijskoud wijnsteenzuur (35 g/100 ml) en 3 maal geëxtraheerd met dichloormethaan. De verzamelde organische lagen werden gewassen met een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 762,4 mg 126 als ruw produkt, dat ca. 22% 127 bevatte (bepaald op grond van het ^1H -NMR-spectrum). Een oplossing van 314 mg mengsel 126/127 in 1,2 ml THF w.v. en 780 μl petroleumether $40-60^\circ\text{C}$ w.v. werd afgekoeld tot -30°C en in 5 minuten werd toegedruppeld 86,9 mg (0,86 mmol) triethylamine, gevolgd door 81,3 mg (0,86 mmol) vers gedestilleerd methylchlorformiaat in 15 minuten. Geroerd werd gedurende 3 uur bij -20 tot -30°C . Het gevormde triethylamine-HCl-zout werd door filtratie via een Hirsch-trechter onder stikstof verwijderd en nagespoeld met 8 ml ijskoud THF/petroleumether $40-60^\circ\text{C}$ w.v. mengsel (1:1). Het filtraat werd ingedampt in vacuüm ($t < 20^\circ\text{C}$) en 128 werd verkregen als een lichtgele vaste stof. De actieve ester 128 werd vervolgens opgelost in 780 μl THF w.v. en werd bij 0°C toegevoegd aan een oplossing van het anion van methyl-trimethylsilyl-malonaat, dat verkregen was door bij -65°C aan een oplossing van 296,4 mg (1,56 mmol) methyl-trimethylsilyl-malonaat in 1,56 ml ether w.v., 1,09 ml 1,45 N BuLi in hexaan (1,58 mmol) toe te druppelen, waarna 10 minuten werd geroerd bij -65°C en vervolgens werd opgewarmd tot 0°C . Na 30 minuten roeren bij 0°C werd 4 ml half verzadigde NaHCO_3 -oplossing toegevoegd en gedurende 10 minuten krachtig geroerd. De waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd met ether en de verzamelde etherlagen gewassen met een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 281 mg 122 als ruw produkt, dat werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 75,9 mg 122 als

een kleurloze olie (en 35,2 mg 130 als een kleurloze olie).

$^1\text{H-NMR}$ (122): 7,31 (bs, 5H, fenyling); 4,65-4,48 (m, 2H, OCHO , CHOTHP); 4,48 (s, 2H, $\phi\text{CH}_2\text{O}$); 3,97-3,35 (m, 4H, $\phi\text{CH}_2\text{OCH}_2$, H-6-THP); 3,71 (s, 3H, OCH_3); 3,46 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$); 3,05-2,17 (bm, 4H, H-7, CH_2CO); 2,13-1,11 (breed signaal, 14H, H-3, H-4, H-5 en H-6; H-3-, H-4- en H-5-THP).

$^{13}\text{C-NMR}$ (122): 214,7 (s, C-1); 201,5 (s, CH_2CO); 167,3 (s, COOH_3); 138,3 (s, C-1-fenyling); 128,2 (d, $^1\text{J} = 160$, C-3 en C-5-fenyling); 127,4 en 127,1 (2 x d, $^1\text{J} = 161$, C_2 en C_4 , $^1\text{J} = 160$, C-6-fenyling); 99,1 (d, $^1\text{J} = 162$, C-2-THP); 75,6 (d, $^1\text{J} = 148$, CHOTHP); 73,1 (t, $^1\text{J} = 142$, $\phi\text{CH}_2\text{O}$); 69,3 (t, $^1\text{J} = 145$, $\phi\text{CH}_2\text{OCH}_2$); 63,7 (t, $^1\text{J} = 143$, C-6-THP); 58,4 (s, C-2); 52,1 (q, $^1\text{J} = 148$, COOCH_3); 49,3 (t, $^1\text{J} = 131$), 45,5 (t, $^1\text{J} = 127$); 42,0 (t, $^1\text{J} = 127$); C-6 en CH_2COCH_2 ; 31,1 (t, $^1\text{J} = 129$); 30,7 (t, $^1\text{J} = 124$); 28,2 (t, $^1\text{J} = 128$); 26,9 (t, $^1\text{J} = \pm 130$); 25,2 (t, $^1\text{J} = 127$); 24,3 (t, $^1\text{J} = \pm 125$); 20,4 (t, $^1\text{J} = 129$); C-2, C-3, C-4 en C-5; C-3-, C-4- en C-5-THP).

$^1\text{H-NMR}$ (130): 11,80 (bs, 0,45 H, OH); 7,30 (bs, 5H, fenyling); 6,58 en 6,27 (2 x AB, $\delta_A = 7,01$, $\delta_B = 6,15$, $J_{AB} = 17$ en $\delta_A = 6,72$, $\delta_B = 5,82$, $J_{AB} = 17$, samen 2H, HC=CH); 5,05 (s, 0,45H, HC=COH); 4,47 (s, 2H, $\phi\text{CH}_2\text{O}$); 3,74 en 3,71 (s, samen 3H, verhouding 45:55, OCH_3); 3,72-3,43 (m, 3,55H, $\phi\text{CH}_2\text{OCH}_2$, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 2,61 (breed signaal, 2H, H-7); 1,62 (breed signaal, 8H, H-3, H-4, H-5 en H-6).

2-Benzylloxymethyl-2-(2-ethoxycarbonyl-1-hydroxyethyl)-1-cycloheptanon (123/124)

Bereiding uit 120 en ethylacetaat, analoog aan de synthese van 107 uit 101a.

Chromatografie met behulp van de mini-prep gaf een totale opbrengst van 81%. De isomeren 123 en 124 werden beide als een kleurloze olie in een verhouding van 9:1 verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (123): 7,32 (bs, 5H, fenyling); 4,51 (bs, 2H, $\phi\text{CH}_2\text{O}$); 4,38 (ddd, $^3\text{J} = 7,5$, $^3\text{J} = 4,5$, $^3\text{J} = 4,5$, 1H, CHOH); 4,17 (q, $^3\text{J} = 7$, 2H, OCH_2CH_3); 3,66 (AB, $\delta_A = 3,81$, $\delta_B = 3,51$, $J_{AB} = 10$, 2H, $\phi\text{CH}_2\text{OCH}_2$); 3,56 (d, $^3\text{J} = 4,5$, 1H, OH); 2,96-2,39 (bm, 4H, H-7, $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$); 1,99-1,33 (breed signaal, 8H, H-3, H-4, H-5 en H-6); 1,27 (t, $^3\text{J} = 7$, 3H, OCH_2CH_3).

IR: 3500 (OH); 1725 (C=O, ester); 1695 (C=O, keton).

$^1\text{H-NMR}$ (124): 7,41 (s, 5H, fenylring); 4,58 (bs, 2H, $\phi\text{CH}_2\text{O}$); 4,50-4,25 (m, 1H, CHOH); 4,22 (q, $^3\text{J} = 7$, 2H, OCH_2CH_3); 3,73 (AB, $\delta_A = 3,93$, $\delta_B = 3,53$, $\text{J}_{AB} = 10$, 2H, $\phi\text{CH}_2\text{OCH}_2$); 3,49 (d, $^3\text{J} = 8$, 1H, OH); 2,96-2,44 (bm, 4H, $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, H-7); 2,29-1,15 (breed signaal, 8H, H-3, H-4, H-5 en H-6), 1,29 (t, $^3\text{J} = 7$, 3H, OCH_2CH_3).

2-Benzylloxymethyl-2-[2-ethoxycarbonyl-1-(2-tetrahydropyranyloxy)-ethyl]-1-cycloheptanon (125)

Bereiding uit 123 en DHP, analoog aan de synthese van 102 uit 103. Door chromatografie met behulp van de mini-prep werden de diastereo-isomeren a en b gescheiden (verhouding ca. 1:1). Totaalopbrengst: 95%. Diastereo-isomeer a:

$^1\text{H-NMR}$: 7,31 (bs, 5H, fenylring); 4,62 (breed signaal, 1H, OCHO); 4,49 (s, 2H, $\phi\text{CH}_2\text{O}$); X-gedeelte van ABX; $\delta_X = 4,47$, 1H, CHOTHP ; 4,14 (q, $^3\text{J} = 7$, 2H, OCH_2CH_3); 3,68 (AB, $\delta_A = 3,84$, $\delta_B = 3,53$, $\text{J}_{AB} = 10$, 2H, $\phi\text{CH}_2\text{OCH}_2$); 4,09-3,32 (m, 2H, H-6-THP); 3,10-2,20 (m, 2H, H-7); 2,86-2,34 (AB-gedeelte van ABX; $\delta_A = 2,73$, $\delta_B = 2,51$, $\text{J}_{AB} = 15,5$, $\text{J}_{AX} = 2,5$, $\text{J}_{BX} = 9$, 2H, $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$); 2,10-1,30 (breed signaal, 14H, H-3, H-4, H-5 en H-6; H-3-, H-4- en H-5-THP); 1,28 (t, $^3\text{J} = 7$, 3H, OCH_2CH_3).

Diastereo-isomeer b:

$^1\text{H-NMR}$: 7,31 (bs, 5H, fenylring); 4,51 (breed signaal, 1H, OCHO); 4,49 (s, 2H, $\phi\text{CH}_2\text{O}$); 4,43 (dd, $^3\text{J} = 8$, $^3\text{J} = 3$, 1H, CHOTHP); 4,14 (q, $^3\text{J} = 7$, 2H, OCH_2CH_3); 4,09-3,32 (m, 2H, H-6-THP); 3,63 (AB, $\delta_A = 3,77$, $\delta_B = 3,48$, $\text{J}_{AB} = 10$, 2H, $\phi\text{CH}_2\text{OCH}_2$); 3,10-2,20 (m, 4H, H-7, $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$); 2,10-1,30 (breed signaal, 14H, H-3, H-4, H-5 en H-6; H-3-, H-4- en H-5-THP); 1,28 (t, $^3\text{J} = 7$, 3H, OCH_2CH_3).

2-Benzylloxymethyl-2-(1-ethenyl-2-ethoxycarbonyl)-1-cycloheptanon (131)

Aan een oplossing van 2,65 g (6,13 mmol) 125 in 300 ml ethanol w.v. werd onder roeren toegevoegd een oplossing van 1,23 mmol NaOEt in 400 μl ethanol w.v., waarna werd verwarmd tot 40°C . Na 22 uur roeren werd vast NH_4Cl toegevoegd en het reactiemengsel ingedampt in vacuüm. Het residu werd opgelost in ethylacetaat en gewassen met een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 1,92 g 131 als een kleurloze olie (95%), zuiver volgens TLC (SiO_2 , ethylacetaat/petroleumether $60-80^\circ\text{C}$, 1:3).

$^1\text{H-NMR}$: 7,31 (s, 5H, fenylring); 6,46 (AB, $\delta_A = 7,06$, $\delta_B = 5,85$, $\text{J}_{AB} = 16,5$, 2H, HC=CH); 4,48 (s, 2H, $\phi\text{CH}_2\text{O}$); 4,20 (q, $^3\text{J} = 7$, 2H, OCH_2CH_3); 3,56 (AB, $\delta_A = 3,59$, $\delta_B = 3,52$, $\text{J}_{AB} = 9$, 2H, $\phi\text{CH}_2\text{OCH}_2$); 2,56

(breed signaal, 2H, H-7); 1,61 (breed signaal, 8H, H-3, H-4, H-5 en H-6); 1,24 (t, $^3J = 7$, 3H, OCH_2CH_3).

2-Benzyloxymethyl-2-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-1-cycloheptanon (132)

Onder atmosferische druk werd een suspensie van 2,28 g (6,91 mmol) 131 en 40 mg $Pd(BH_4)_3$ (vers bereid) in 5 ml methanol p.a. geroerd onder waterstof gedurende 18 uur. Het reactiemengsel werd nu gedecanteerd en de achtergebleven katalysator 2 maal nagespoeld met methanol. De verzamelde methanolfracties werden ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 1,97 g 132 als een gele olie (86%), zuiver volgens TLC (SiO_2 , ethylacetaat/petroleumether 60-80°C, 1:4).

1H -NMR: 7,34 (s, 5H, fenylring); 4,51 (s, 2H, ϕCH_2O); 4,20 (q, $^3J = 7$, 2H, OCH_2CH_3); 3,50 (AB, $\delta_A = 3,62$, $\delta_B = 3,37$, $J_{AB} = 10$, 2H, ϕCH_2OCH_2); 2,85-1,32 (bm, 14H, $CH_2CH_2COOC_2H_5$, H-3, H-4, H-5, H-6 en H-7); 1,25 (t, $^3J = 7$, 3H, OCH_2CH_3).

2-Benzyloxymethyl-2-(2-carboxyethyl)-1-cycloheptanon (133)

Aan een oplossing van 1,97 g (5,93 mmol) 132 in 15 ml methanol werd toegevoegd een oplossing van 403 mg (7,2 mmol) KOH in 15 ml methanol. Vervolgens werd 15 ml water toegevoegd en geroerd gedurende 20 uur bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd ingedampt in vacuüm. Het residu werd afgekoeld tot 0°C en aangezuurd met ijskoud wijnsteenzuur tot pH < 2. De zure waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd met dichloormethaan. De verzamelde dichloormethaanlagen werden gedroogd op $MgSO_4$, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 1,42 g 133 als een kleurloze olie (79%); zuiver volgens TLC (SiO_2 , ethylacetaat/petroleumether, 1:3).

1H -NMR: 10,27 (breed signaal, 1H, COOH); 7,35 (s, 5H, fenylring); 4,52 (s, 2H, ϕCH_2O); 3,50 (AB, $\delta_A = 3,63$, $\delta_B = 3,37$, $J_{AB} = 10$, 2H, ϕCH_2OCH_2); 2,83-1,24 (bm, 14H, CH_2CH_2COOH , H-3, H-4, H-5, H-6 en H-7).

2-Benzyloxymethyl-2-(4-methoxycarbonyl-3-oxobutyl)-1-cycloheptanon (135)

Bereiding uit 133, analoog aan de synthese van 122 uit 126. Na chromatografie met behulp van de mini-prep werd 135 verkregen als een kleurloze olie (45%).

1H -NMR: 7,32 (s, 5H, fenylring); 4,48 (s, 2H, ϕCH_2O); 3,72 (s, 3H, OCH_3); 3,45 (AB, $\delta_A = 3,59$, $\delta_B = 3,32$, $J_{AB} = 10$, 2H, ϕCH_2OCH_2); 3,37 (s, 2H, CH_2COOCH_3); 2,82-1,16 (bm, 14H, CH_2CH_2CO , H-3, H-4, H-5, H-6 en H-7).

1,8-Dimethyl-9-oxobicyclo[5.4.0]undec-7-ene-1,8-dicarboxylaat (139)

Een oplossing van 30 mg (1 mmol) 138 en 50 mg *p*-tolueensulfonzuur in 10 ml benzeen werd verhit tot koken. Het gevormde water werd effectief verwijderd door de gecondenseerde damp van de azeotroop benzeen/water door molecuulzeven 4 Å naar het reactievat terug te leiden. Na 48 uur werd het reactiemengsel afgekoeld tot kamertemperatuur en gewassen met een verzadigde NaHCO_3 -oplossing, gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 150 mg 139 als een kleurloze vaste stof (54%; smeltpunt 106-111°C).

$^1\text{H-NMR}$: 3,89 (s, 3H, COOCH_3 op C-8); 3,80 (s, 3H, COOCH_3 op C-1); 2,75-1,18 (bm, 14H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-10 en H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$: 194,4 (s, C-9); 173,9 (s, COOCH_3 op C-1?); 167,1 (s, COOCH_3 op C-8?); 163,1 (s, C-8); 135,4 (s, C-7); 52,7 (q, $^1J = 147$, COOCH_3); 52,1 (q, $^1J = 147$, COOCH_3); 51,2 (s, C-1); 37,3 (t, $^1J = 131$, C-6); 34,6 (t, $^1J = 129$, C-2); 33,0 (t, $^1J = 124$, C-10?); 32,5 (t, $^1J = 134$, C-4?); 30,1 (t, $^1J = 127$, C-11?); 29,1 (t, $^1J = 133$, C-5?); 23,7 (t, $^1J = 130$, C-3?).

Methyl-1-benzylloxymethyl-9-oxobicyclo[5.4.0]undec-7-ene-8-carboxylaat (142)

Aan een tot 40°C verwarmde oplossing van 600 mg (1,66 mmol) 135 in 80 ml methanol w.v. werd 410 µl 1 M NaOMe in methanol w.v. toegevoegd. Na 22 uur roeren werd vast NH_4Cl toegevoegd en het reactiemengsel ingedampt in vacuüm. Het residu werd opgelost in ethylacetaat en gewassen met een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 520 mg 142 als een kleurloze olie (91%).

$^1\text{H-NMR}$: 7,32 (s, 5H, fenylring); 4,51 (AB, $\delta_A = 4,53$, $\delta_B = 4,48$, $J_{AB} = 12,5$, 2H, $\phi\text{CH}_2\text{O}$); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 3,44 (AB, $\delta_A = 3,48$, $\delta_B = 3,41$, $J_{AB} = 9$, 2H, $\phi\text{CH}_2\text{OCH}_2$); 2,74-1,15 (bm, 14H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-10 en H-11).

Massaspectrum: berekend voor $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4$: 342,1831;
gevonden: 342,1808 (0,2%); 221 (14,0%); 91 (100%).

Berekend voor $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (342,42) C: 73,66%; H: 7,65%;
gevonden C: 73,34%; H: 7,76%.

Methyl-1-(2-benzyloxycarbonyl-ethyl)-4,4-ethyleendioxy-2-oxo-
cycloheptaan-1-carboxylaat (143)

In 9,85 ml *tert*-butylalcohol w.v. werd 98,5 mg *tert*-BuOK opgelost. Onder roeren werd vervolgens bij kamertemperatuur 4,50 g (19,7 mmol) **69**, opgelost in 9,85 ml *tert*-butylalcohol w.v., toegevoegd. Het heldergele reactiemengsel werd in een waterbad afgekoeld tot ca. 15°C waarna 2,45 ml benzylacrylaat werd toegevoegd. Na opwarmen tot kamertemperatuur werd geroerd gedurende 4 uur. Het reactiemengsel werd uitgedoten in 250 ml verzadigde NaHCO₃-oplossing en de afgescheiden waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd met ethylacetaat. De verzamelde organische lagen werden gewassen met een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 7,04 g **143** als een lichtgele olie (92%).

¹H-NMR: 7,35 (s, 5H, fenylring); 5,11 (s, 2H, ϕ CH₂O); 3,95 (bs, 4H, OCH₂CH₂O); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 2,92 (AB, $\delta_A = 3,04$, $\delta_B = 2,79$, $J_{AB} = 12$, 2H, H-3); 2,62-1,64 (bm, 10H, H-5, H-6 en H-7, CH₂CH₂COOCH₂ ϕ).

Methyl-1-(2-carboxyethyl)-4,4-ethyleendioxy-2-oxocycloheptaan-
-1-carboxylaat (144)

Onder atmosferische druk werd een suspensie van 1,17 g Pd/C 10% in 45,5 ml ethylacetaat geactiveerd met waterstof. Vervolgens werd een oplossing van 7,04 g (18,0 mmol) **143** in 45,5 ml ethylacetaat toegevoegd. Na 27 uur roeren onder waterstof bedroeg de opname ca. 400 ml (theoretisch: 18 mmol \approx 404 ml p,T). Het reactiemengsel werd nu gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 5,22 g **144** als een kleurloos schuim (97%), zuiver volgens TLC (SiO₂, ethylacetaat/petroleumether 60-80°C, 2:3).

¹H-NMR: 9,42 (breed signaal, 1H, COOH); 3,96 (bs, 4H, OCH₂CH₂O); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 2,94 (AB, $\delta_A = 3,08$, $\delta_B = 2,80$, $J_{AB} = 12$, 2H, H-3); 2,64-1,69 (bm, 10H, H-5, H-6 en H-7, CH₂CH₂COOH).

Methyl-1-(4-methoxycarbonyl-3-oxobutyl)-4,4-ethyleendioxy-2-oxo-
cycloheptaan-1-carboxylaat (146)

Bereiding uit **144**, analoog aan de synthese van **122** uit **126**. Na chromatografie met behulp van de mini-prep werd **146** verkregen als een licht gele olie (65%).

¹H-NMR: 3,96 (bs, 4H, OCH₂CH₂O); 3,74 (s, 3H, OCH₃); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 3,44 (s, 2H, CH₂COOCH₃); 2,91 (AB, $\delta_A = 3,01$, $\delta_B = 2,81$, $J_{AB} = 12$, 2H, H-3); 2,80-2,54 (m, 2H, CH₂CH₂CO); 2,42-1,73 (bm, 8H, H-5, H-6 en H-7, CH₂CH₂CO).

Dimethyl-5,5-ethyleendioxy-9-oxobicyclo[5.4.0]undec-7-
-1,8-dicarboxylaat (147)

Bereiding uit 146, analoog aan de synthese van 142 uit 135. Na chromatografie werd 147 verkregen als een kleurloze kristallijne stof (87%; smeltpunt na kristalliseren uit ethylacetaat: 158-159°C).

$^1\text{H-NMR}$: 4,07-3,76 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,84 (s, 3H, COOCH_3 op C-8); 3,73 (s, 3H, COOCH_3 op C-1); 2,92 (AB, $\delta_A = 3,13$, $\delta_B = 2,71$, $J_{AB} = 13$, 2H, H-6); 2,64-2,39 (m, 2H, H-10); 2,30-1,55 (bm, 8H, H-2, H-3, H-4 en H-11).

IR: 1736 (C=O, verzadigde ester; schouder van de onverzadigde ester-carbonyl bij 1726); 1675 (C=O, keton); 1613 (C=C).

$^{13}\text{C-NMR}$: 194,0 (s, C-9); 173,5 (s, COOCH_3 op C-1?); 166,6 (s, COOCH_3 op C-8?); 156,1 (s, C-8); 137,5 (s, C-7); 109,3 (s, C-5); 64,9 en 64,4 (2 x t, $^1J = 149$, $^1J = 149$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 52,7 (q, $^1J = 148$, COOCH_3); 51,8 (q, $^1J = 147$, COOCH_3); 51,3 (s, C-1); 41,3 (t, $^1J = 131$, C-10); 40,3 (t, $^1J = 126$, C-6); 36,8 (t, $^1J = 132$, C-4); 34,3 (t, $^1J = 128$, C-11); 31,6 (t, $^1J = 132$, C-2); 18,4 (t, $^1J = 129$, C-3).

Massaspectrum: berekend voor $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_7$: 338,1365;

gevonden: 338,1344 (38,16%); 307 (14,7%); 279 (18,2%); 99 (100%).

Berekend voor $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_7$ (338,35) C: 60,34%; H: 6,56%;

gevonden C: 60,36%; H: 6,46%.

8-tert-Butyl-1-methyl-9-oxobicyclo[5.4.0]undec-7-
-1,8-dicarboxylaat (148)

Bereiding uit 87, analoog aan de synthese van 147 en 69. Na chromatografie werd 148 verkregen als een kleurloze kristallijne stof met een overall opbrengst van 50% (vanuit 87). Bij langzaam verwarmen smelt 148 beneden 100°C en wordt bij ca. 120°C weer vast. De uiteindelijk verkregen kristallen (naaldvormig) smelten bij 217-222°C.

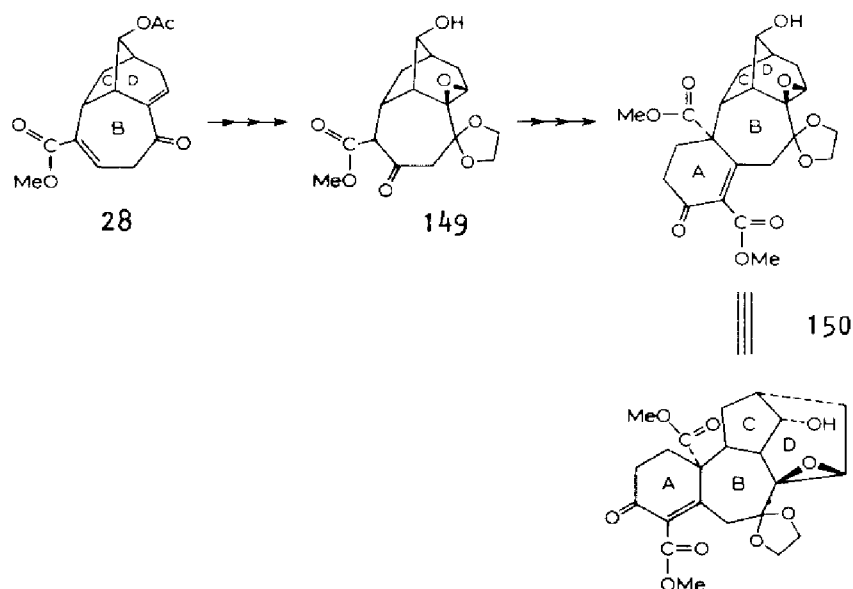
$^1\text{H-NMR}$: 3,72 (s, 3H, OCH_3); 2,82-1,10 (bm, 14H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-10 en H-11); 1,52 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

HOOFDSTUK IV

CONSTRUCTIE VAN HET A/B/C/D-RINGSYSTEEM VAN C₁₉-DITERPEENALKALOÏDEN MET EEN ZUURSTOFFUNCTIE OP C-3

IV.1 Inleiding

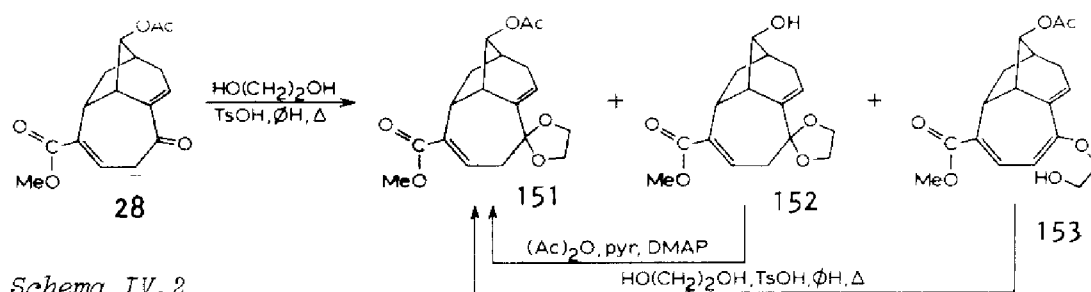
In hoofdstuk III werd een modelonderzoek beschreven naar de mogelijkheden van de constructie van de A-ring van C₁₉-diterpeenalkaloïden. Tijdens dit onderzoek bleek, dat de α,β -onverzadigde ester-groep, aanwezig in de B-ring van de tricyclische verbinding 28, niet geschikt is voor de opbouw van de A-ring. Daarom werd besloten deze groep om te zetten tot een β -keto-estergroep. In modelsysteem 87 werden verschillende mogelijkheden onderzocht om vanuit de β -keto-ester te komen tot de opbouw van de A-ring van een C₁₉-diterpeenalkaloïde, die een zuurstoffunctie op C-1 draagt. Dit kon echter tot nu toe niet worden gerealiseerd. Wel was het mogelijk, via twee verschillende methoden de A-ring aan te brengen met een zuurstoffunctie op C-3 (zie *acomonine* in Fig. I.3). De ervaringen, die werden opgedaan bij het onderzoek aan het modelsysteem konden vervolgens worden ingebracht bij het tricyclische ringsysteem 28. In dit hoofdstuk wordt beschreven hoe dit leidde tot de synthese van β -keto-ester 149 als uitgangspunt voor de opbouw van de A-ring (Schema IV.1). Eén van de methoden, die in het modelsysteem met succes werd toegepast, was de Michaël-reactie van de β -keto-ester met een acrylester (III.4.5). Deze reactie werd ook uitgevoerd met 149 en gaf tenslotte de tetracyclische verbinding 150 (zie IV.4), die als een belangrijk intermediair in de totaalsynthese van C₁₉-diterpeenalkaloïden met een zuurstoffunctie op C-3 kan worden beschouwd. De A-ring in deze verbinding is zodanig gesubstitueerd, dat de E- en F-ring nu in principe kunnen worden opgebouwd. Bovendien biedt de in de A-ring aanwezige dubbele binding de mogelijkheid C-6 (*i.e.* C-6 in C₁₉-diterpeenalkaloïden) te voorzien van de zuurstoffunctie, die op deze positie in veel C₁₉-diterpeenalkaloïden aanwezig is (zie Fig. I.3).



Schema IV.1

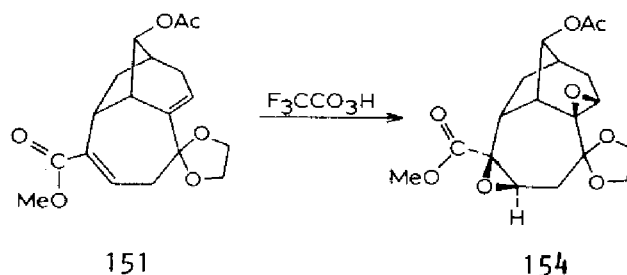
IV.2 Epoxydatie van 151

Om Bayer-Villiger oxydatie bij epoxydatiereacties te voorkomen, werd de carbonylgroep in de B-ring van 28 beschermd als 1,3-dioxolaan, hetgeen kon worden bewerkstelligd door reactie met ethyleenglycol in benzeen, gekatalyseerd door *p*-tolueensulfonzuur. In het reactiemengsel werden behalve de gewenste verbinding 151 (in 63% opbrengst) nog twee produkten aangetroffen, die met behulp van het ^1H -NMR-spectrum geïdentificeerd werden als de alcohol 152 en de enolether 153 (Schema IV.2). Beide verbindingen konden echter op eenvoudige wijze worden omgezet in 151: 152 door reactie met azijnzuuranhydride in pyridine (4-dimethylaminopyridine als katalysator) en 153 door ethyleenglycol in benzeen (*p*-tolueensulfonzuur als katalysator), zodat de overall-opbrengst tot 82% kon worden opgevoerd. In één geval werd 153 echter niet aangetroffen.



Schema IV.2

Reactie van verbinding **151** met peroxytrifluorazijnzuur bij 40°C in dichloormethaan in aanwezigheid van K_2HPO_4 als buffer gaf in 75% opbrengst het diëpoxide **154**. Uit het 1H -NMR-spectrum bleek, dat er slechts één stereoisomeer was gevormd. (Door een röntgendiffractie-analyse van één der volgprodukten van **154** kon de structuur ervan worden vastgesteld zoals hieronder weergegeven, zie IV.3.2).



Werd de epoxydatie uitgevoerd met *m*-chloorperbenzoëzuur in dichloorethaan bij 85°C, dan werden twee isomeren verkregen. In het 1H -NMR-spectrum werden de twee singuletten, aangetroffen bij $\delta = 2,05$ en $2,03$ ppm, toegeschreven aan de acetoxygroep op C-11.

Uit beschouwing van een molecuulmodel wordt duidelijk, dat de uitgangsstof **151** twee conformaties kan aannemen (**151a** en **151b**; Fig. IV.1). Door ongunstiger sterische interacties in **151b**, vooral veroorzaakt door de dioxolaangroep, zal **151a** de voorkeursconformatie zijn. Bij hogere temperatuur zal de hoeveelheid **151b** kunnen toenemen. Uit het model blijkt, dat in **151a** de dubbele binding in de B-ring alleen vanaf de *exo*-zijde kan worden benaderd, terwijl in **151b** de nadering alleen vanaf de *endo*-zijde kan plaatsvinden. De dubbele binding in de D-ring is daarentegen in beide conformaties uitsluitend van de *exo*-zijde benaderbaar.

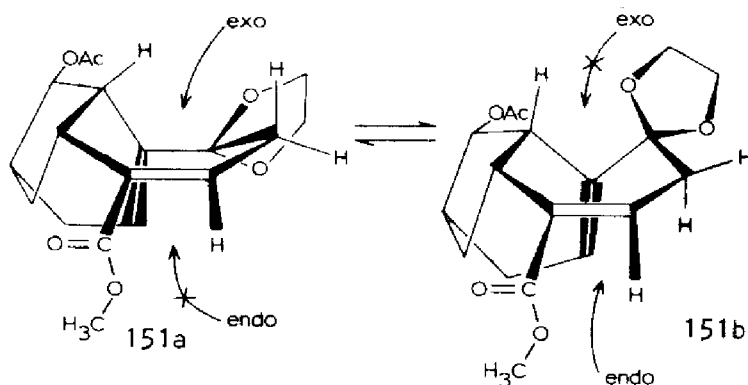


Fig. IV.1

De bij de epoxydatie verkregen resultaten kunnen verklaard worden door aan te nemen, dat 151 zich bij 40°C voornamelijk in conformatie 151a bevindt. In deze conformatie is de *endo*-zijde van de beide dubbele bindingen volledig afgeschermd en zal alleen het *exo*-di-epoxide gevormd kunnen worden (zie IV.3.2 en IV.3.3). Epoxydatie met *m*-chloorperbenzoëzuur wordt uitgevoerd bij 85°C, bij welke temperatuur zich een evenwicht zal kunnen instellen tussen 151a en 151b.

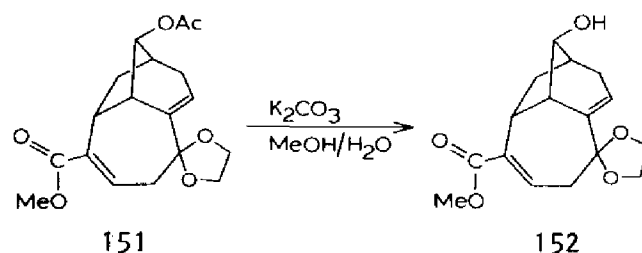
In 151b is de *endo*-zijde van de dubbele binding in de B-ring beter bereikbaar dan de *exo*-zijde, die wordt afgeschermd door de dioxolaangroep. Er zal nu een mengsel van beide isomeren worden gevormd, indien de reactiesnelheid van 151a en 151b van dezelfde orde van grootte is. (Volgens het model lijkt dit niet onwaarschijnlijk).

Zowel het ontstaan van twee isomeren, alsook de lage opbrengst (48%), die werd verkregen in de reactie met *m*-chloorperbenzoëzuur, maken dit perzuur minder geschikt voor de epoxydatie van 151 dan peroxytrifluorazijnzuur.

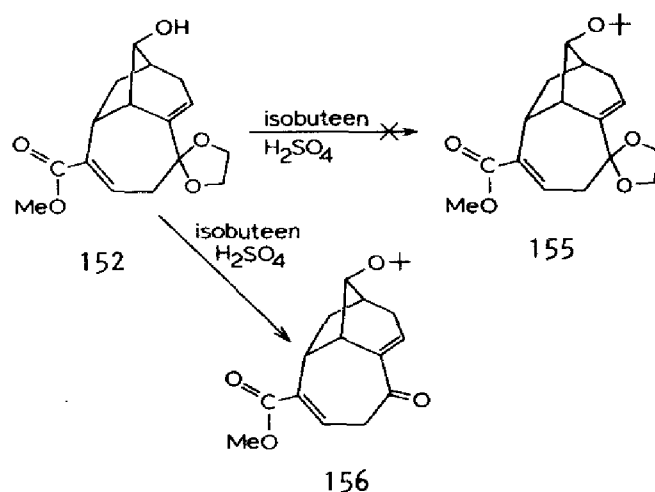
Een reductieve ringopening van de epoxygroep in modelverbinding 78, nodig voor de uiteindelijk gewenste synthese van de β -keto-ester, werd bewerkstelligd door een reactie met lithium in vloeibare ammoniak (III.3) en leidde tot de β -hydroxy-ester 79. Bij toepassing van deze methode op het diëpoxide 154 (IV.3.1) werd echter gevreesd, dat de acetoxygroep op C-11 gedeeltelijk zou worden afgesplitst, waarbij de overeenkomstige alcohol wordt gevormd, waarna discriminatie tussen deze hydroxygroep en die op C-7 moeilijk zou kunnen zijn.

Om dit probleem te voorkomen werd de acetoxygroep vervangen door een *tert*-butylethergroep, waarvan de stabiliteit in Li/NH_3 bekend is en reeds was gebleken in de reactie van 37 met lithium in vloeibare ammoniak (II.2).

Roeren van verbinding 151 met K_2CO_3 in een methanol/water-mengsel¹⁰⁸ gaf in 85% opbrengst alcohol 152.



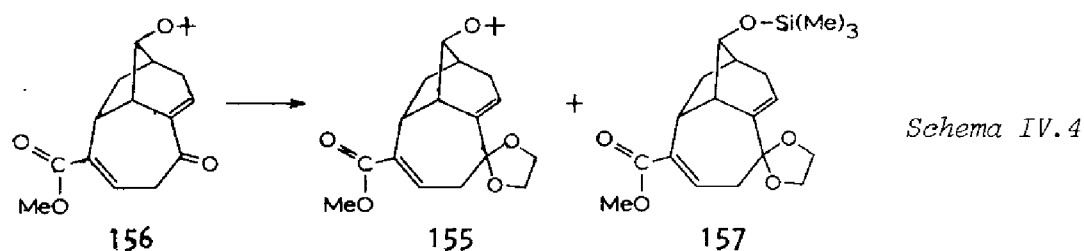
Bescherming van de hydroxygroep als *tert*-butylether werd uitgevoerd door reactie van 152 met isobuteen in aanwezigheid van een katalytische hoeveelheid geconcentreerd H_2SO_4 ¹⁰⁹. Het reactieproduct, dat werd geïsoleerd was echter niet de gewenste verbinding 155, maar het keton 156 (Schema IV.3). De afsplitsing van de dioxolaangroep die heeft plaatsgevonden, wordt met grote waarschijnlijkheid veroorzaakt door het aanwezige H_2SO_4 . De absorptie van de ketogroep in het IR-spectrum van 156 werd bij 1693 cm^{-1} aangetroffen. Dit wijst op een onvolledige conjugatie tussen de carbonylgroep en de dubbele binding in de D-ring. Eenzelfde hoge waarde van het golfgetal werd gevonden voor de carbonylabsorptie van verbinding 28.



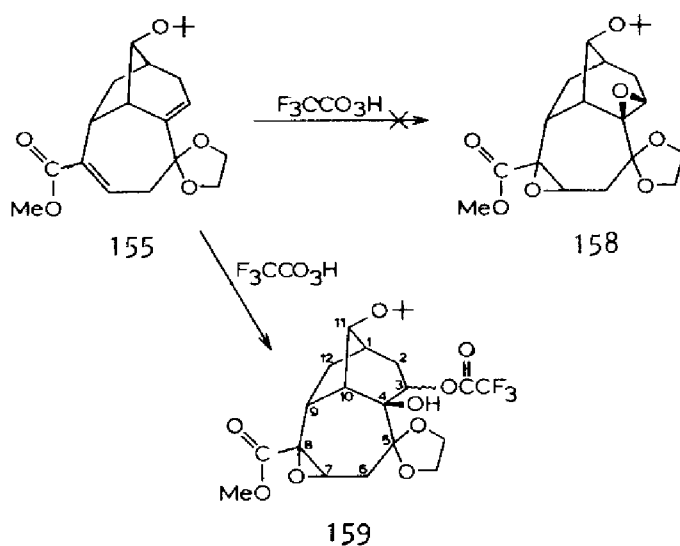
Schema IV.3

Herinvoering van de dioxolaangroep in 156 kan niet worden bewerkstelligd door reactie met ethyleenglycol in benzeen in aanwezigheid van *p*-tolueensulfonzuur, omdat onder deze reactieomstandigheden de *tert*-butylgroep gedeeltelijk wordt afgesplitst. Door Tsunoda et al.¹¹⁰ werd een methode ontwikkeld om onder neutrale condities een ketofunctie te beschermen als dioxolaan door reactie met glycol-bis-trimethylsilylether in dichloormethaan en trimethylsilyltriflaat als katalysator. Toepassing van deze methode op verbinding 156 gaf echter een skala van produkten. Uit het reactiemengsel werd de gewenste verbinding 155 in slechts 40% opbrengst verkregen. Het belangrijkste bijproduct was verbinding 157, waarin de *tert*-butylgroep was vervangen

door een trimethylsilylgroep (ca. 12%; *Schema IV.4*).



Epoxydatie van de beide in 155 aanwezige dubbele bindingen met peroxytrifluorazijnzuur gaf een kleurloze kristallijne stof, die niet het gewenste diëpoxide 158, maar het mono-epoxide 159 bleek te zijn (*Schema IV.5*).

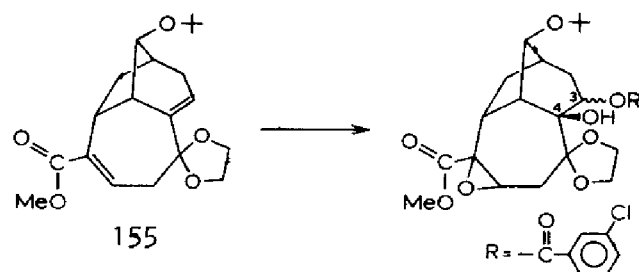


Schema IV.5

De structuur van 159 werd aan de hand van het ^1H -, ^{13}C -NMR- en IR-spectrum vastgesteld. Het ^1H -NMR-spectrum vertoonde bij $\delta = 6,78$ ppm een singulet, dat afkomstig is van de OH-groep op C-4 en bij $\delta = 5,19$ ppm een breed dublet van H-3. In het IR-spectrum werden twee carbonylabsorpties aangetroffen bij resp. 1736 en 1783 cm^{-1} . De absorptie bij hoog golfgetal is toe te schrijven aan de carbonylfunctie van de trifluoracetoxygroep; die bij laag golfgetal aan de methylestergroep. In het ^1H -ontkoppelde ^{13}C -NMR-spectrum werden de carbonylkoolstof en het aan fluor gebonden koolstofatoom aangetroffen bij $\delta = 155,5$ en $114,3$ ppm, beide als een kwartet met een koolstof-fluor koppeling van $42,5\text{ Hz}$ resp. 287 Hz . Uit dit spectrum bleek tevens, dat een mengsel van isomeren was verkregen.

Door epoxydatie met *m*-chloorperbenzoëzuur werd in een analoge reactie een mengsel van isomeren verkregen (verhouding ca. 1:1), zoals bleek uit het $^1\text{H-NMR}$ -spectrum, dat twee singuletten vertoonde, die toe te schrijven zijn aan de methylestergroep. Het produkt heeft ook nu een geopende epoxygroep in de D-ring, hetgeen op grond van het $^1\text{H-NMR}$ -spectrum kon worden vastgesteld. Tussen $\delta = 8,08$ en $\delta = 7,32$ ppm werden de aromatische protonen aangetroffen en bij $\delta = 6,65$ ppm werd de OH-groep op C-4 gevonden, terwijl H-3 bij $\delta = 5,44$ ppm een absorptie vertoonde.

Uit het bovenstaande blijkt, dat het gebruikte perzuur niet van invloed is op het reactieverloop.



Een verklaring voor de gevormde reactieprodukten kon niet worden gevonden in een zuurgekatalyseerde ringopening van een in eerste instantie gevormd epoxide, daar in de reactie met peroxytrifluorazijnzuur K_2HPO_4 werd gebruikt om het gevormde trifluorazijnzuur te neutraliseren. Ook bij toevoegen van een sterkere base (Na_2CO_3) werd uitsluitend verbinding 159 in het reactiemengsel aangetroffen. Een mogelijke verklaring voor de vorming van 159 is het optreden van een concerted proces, waarvan de overgangstoestand (de stoelvorm) kan worden voorgesteld door 159a (Fig. IV.2). Hierin is de afstand tussen het coördinerende proton en de carbonylgroep van het perzuur, als gevolg van coördinatie tussen het perzuur en de etherzuurstof op C-11^{29,111} in combinatie met sterische hindering van de *tert*-butyl- en dioxolaangroep, relatief groot. In afwijking van een "normale" epoxydatie kan in deze verbinding een aanval plaatsvinden van de carbonylgroep op de dubbele binding, wat resulteert in de vorming van 159.

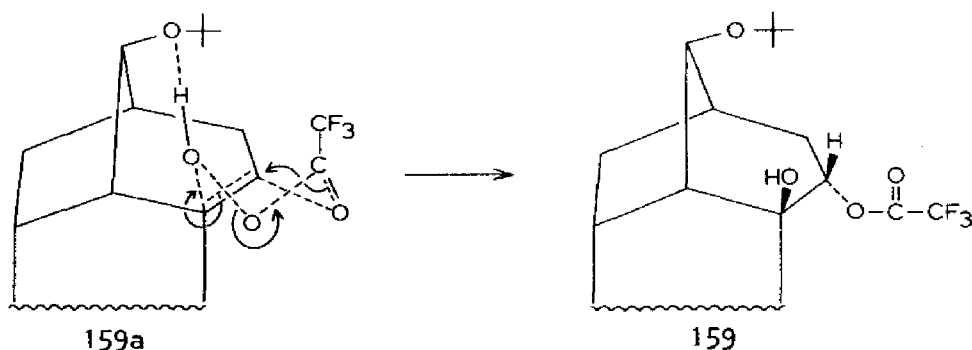


Fig. IV.2

De stereochemie van de substituent op C-3 wordt bepaald door de overgangstoestand. Een stoelvorm leidt tot de in *Fig. IV.2* getekende stereochemie, terwijl uit een bootvorm, die niet mag worden uitgesloten, de andere isomeer wordt gevormd.

De epoxydatie van *151* (met een estergroep op C-11) verliep, zoals vermeld, wel normaal. Dit kan wellicht verklaard worden door aan te nemen, dat er in *151* minder sterische hindering en weinig coördinatie optreedt tussen de acetoxygroep en het perzuur.

De vorming van *159* biedt in principe mogelijkheden om te komen tot de synthese van C_{19} -diterpeenalkaloïden met een zuurstoffunctie op C-15 (zie voor een relevante structuur *Fig. I.3*). Voor typen zonder substituent op C-15 kan *155* niet als uitgangsstof worden gebruikt, maar moet worden uitgegaan van intermediairen als *151*, die een "normaal" epoxydatiegedrag vertonen.

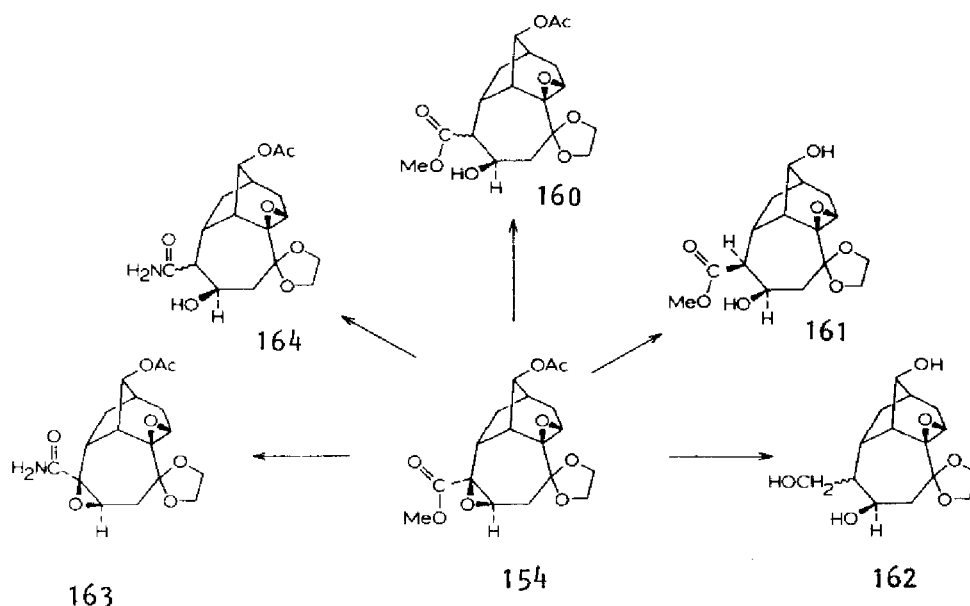
IV.3 Reductieve ringopening van de epoxygroep van *154* door lithium in vloeibare ammoniak

IV.3.1 Resultaten

In *III.3* werd de regiospecifieke ringopening van de epoxy-ester in modelverbinding *78* tot de β -hydroxy-ester *79* bewerkstelligd door reactie met lithium in vloeibare ammoniak. Deze reactie kan nu ook worden toegepast op verbinding *154*, waarin echter nog een tweede epoxygroep aanwezig is. Een reductieve ringopening van deze laatste epoxygroep zal leiden tot de meest gesubstitueerde (tertiaire) alcohol; immers de reactie zal via een S_N2 -mechanisme verlopen, dat

alleen door sterische factoren wordt bepaald. De hierbij gevormde hydroxygroep is de zuurstoffunctie, die in vrijwel alle C_{19} -diterpeen-alkaloïden op C-8 wordt aangetroffen. Het sterisch verloop van de ringopening van de epoxy-estergroep is synthetisch van minder belang, omdat de ontstane hydroxy-estergroep vervolgens zal worden geoxydeerd tot de β -keto-estergroep.

In het reactiemengsel, verkregen na de reactie van 154 met lithium in vloeibare ammoniak bij -78°C , werden verschillende verwante produkten gevonden, die met behulp van kolomchromatografie van elkaar konden worden gescheiden (Schema IV.6). De identificatie vond plaats op grond van ^1H -, ^{13}C -NMR- en IR-spectra, waaruit tevens bleek, dat de epoxygroep in de D-ring geen ringopening had ondergaan. Dit is waarschijnlijk toe te schrijven aan sterische hindering, die optreedt bij de nadering van een nucleofiel deeltje, *i.e.* het gesolvateerde elektron, van de *endo*-zijde van de epoxygroep. In alle ontstane verbindingen is de op C-7 gevormde hydroxygroep in de *exo*-stand getekend, omdat mag worden aangenomen, dat de C-O binding van de (latere) hydroxygroep bij de ringopening niet betrokken is en *thus* haar configuratie behoudt (zie de kristalstructuur van 161, waaruit ook de *exo*-configuratie van de estergroep blijkt). Ook van 160, 162, 163 en 164 werd slechts één isomeer (^1H -NMR) gevonden; in deze gevallen is echter de configuratie van de estergroep niet bekend.



Schema IV.6

De samenstelling van het reactiemengsel is afhankelijk van de reactieomstandigheden. Wanneer een oplossing van 154 in THF en een grote overmaat *tert*-butylalcohol in 5 seconden werd toegevoegd aan 4 equivalenten lithium in vloeibare ammoniak tot juist ontkleuring optrad, direct gevolgd door toevoeging van een grote overmaat NH_4Cl , dan werd een mengsel van 154, 160 en 161 geïsoleerd. Duurde het toevoegen langer en/of werd de hoeveelheid lithium opgevoerd tot een grote overmaat, dan werd ook verbinding 162 aangetroffen. In het ^1H -NMR-spectrum van 162 ontbrak het signaal van de methylester; in het ^{13}C -NMR-spectrum werd bij 65,2 ppm een triplet ($^1J = 142 \text{ Hz}$) aangetroffen, dat toegeschreven werd aan het koolstofatoom van de CH_2OH -groep, ontstaan na reductie van de methylestergroep. Indien geen protonendonor (*tert*-butylalcohol) werd gebruikt, werden in het reactiemengsel ook de amiden 163 en 164 aangetroffen (samen 10-20%). In het ^1H -NMR-spectrum van 163 werden de amideprotonen gevonden bij 6,40 en 5,77 ppm als brede signalen; het ^{13}C -NMR-spectrum vertoonde twee singuletten bij 173,1 en 170,8 ppm, die toe te schrijven zijn aan de carbonylgroepen van het amide en de acetoxygroep op C-11. De N-H-rekvibratie gaf twee banden in het IR-spectrum bij 3515 en 3398 cm^{-1} ; de beide carbonylgroepen vertoonden een sterke absorptie bij 1692 cm^{-1} (amide) en 1730 cm^{-1} (ester). Door middel van het ^1H -NMR-spectrum kon de structuur van het amide 164 worden vastgesteld ($\delta = 6,39$ en $5,59 \text{ ppm}$, NH_2 ; $\delta = 4,46 \text{ ppm}$, d, $^3J = 11 \text{ Hz}$, OH). Beide amiden ontstonden met grote waarschijnlijkheid door reactie van het zeer reactieve glycidat 154 met lithiumamide, dat, bij afwezigheid van een protonendonor zoals *tert*-butylalcohol, gevormd werd door protonering van de in het reactiemengsel aanwezige anionen door ammoniak. De vorming van de amiden 163 en 164 is langzaam ten opzichte van de reductieve ringopening en treedt pas op nadat al het lithium is verbruikt, terwijl 154 nog aanwezig is.

Een bevestiging van deze hypothese werd gevonden in de resultaten van een experiment waarin het substraat in THF, zonder *tert*-butylalcohol, werd toegevoegd aan een grote overmaat lithium in ammoniak (750%). Na opwerken werden alleen de verbindingen 161 en 162 geïsoleerd; er werd geen spoor van de amiden 163 en 164 aangetroffen.

Omdat de reductieve ringopening van de epoxy-ester door lithium in vloeibare ammoniak en de afsplitsing van de acetoxygroep op C-11 beide zeer snel zijn, wordt altijd een mengsel van 160 en 161 gevonden. De beste resultaten werden verkregen met de boven beschreven "5-seconden reactie", die een opbrengst aan 160 en 161 (verhouding ca. 1:2,5) van tesamen 73% gaf (berekend op omgezet 154).

IV.3.2 De kristalstructuur van methyl-3,4-epoxy-5,5-ethyleendioxy-
-exo-7-endo-11-dihydroxytricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodecaan-
-8-carboxylaat (161)

Een definitief bewijs voor de structuur van 161 werd verkregen door een röntgendiffractie-analyse van kristallen van deze verbinding. De analyse werd uitgevoerd door Dr. A.L. Spek en B.P. van Eyck van het laboratorium voor kristal- en structuurchemie van de Rijksuniversiteit Utrecht.

Kristallen van verbinding 161 zijn monoklien, ruimtegroep P21/N met 4 moleculen per eenheidscel met de volgende dimensies: $a = 6,519(6)$, $b = 15,118(5)$ en $c = 15,584(0)$ Å. Het volume bedraagt $1525,1(8)$ Å³ en de soortelijke massa werd berekend op $1,42(1)$ g/cm³. De ruimtelijke structuur van 161 is weergegeven in Fig. IV.3.

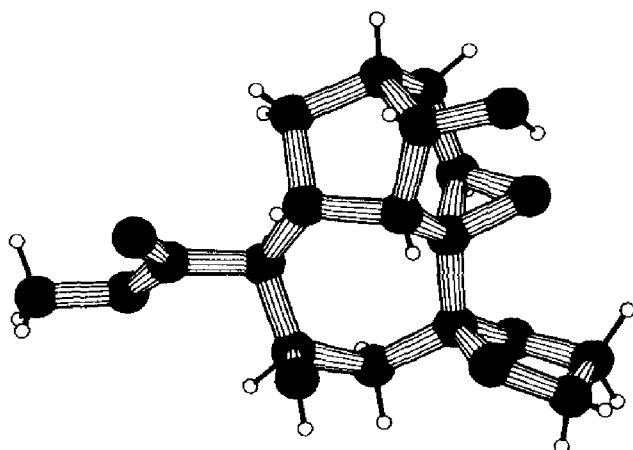


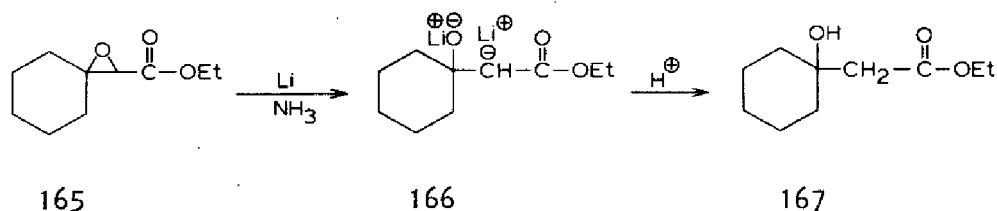
Fig. IV.3

De driedimensionale structuur, zoals afgebeeld in *Fig. IV.3* laat een tricyclisch ringsysteem zien, dat is opgebouwd uit een 5-, 6- en 7-ring, die onderling *cis* met elkaar zijn verknoopt. Het tricyclisch skelet is bovendien gesubstitueerd met 2 hydroxygroepen (C-7-*exo* en C-11-*endo*), een epoxygroep (C-3,4-*exo*), een dioxolaangroep (C-5) en een methylestergroep (C-8-*exo*). Het door de röntgendiffractie-analyse verkregen driedimensionale beeld van *161* komt overeen met de gewenste structuur, die op grond van spectroscopische gegevens en molecuulmodellen reeds aannemelijk was gemaakt.

Als wordt aangenomen, dat de C-O binding bij de ringopening haar configuratie behoudt, dan betekent de *exo*-configuratie van de hydroxygroep op C-7, dat de epoxygroep in verbinding *154* door een *exo*-aanval van het perzuur was gevormd. Dit werd in *IV.2* reeds op grond van molecuulmodellen voorspeld. De *cis*-relatie, die de ester- en hydroxygroep ten opzichte van elkaar innemen, is synthetisch van weinig belang, maar geeft interessante aanwijzingen omtrent het mechanisme van de reductieve ringopening en de daaropvolgende protonering. Hierop zal in *IV.3.3* nader worden ingegaan.

IV.3.3 Enkele mechanistische aspecten van de reductieve ringopening van een α,β -epoxy-ester door lithium in vloeibare ammoniak

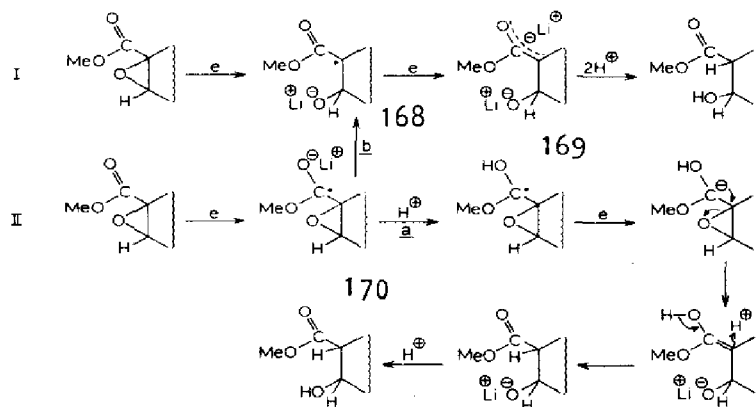
Het eerste en enige tot nu toe bekende voorbeeld van een reductieve ringopening van een α,β -epoxy-ester door lithium in vloeibare ammoniak werd door Kaiser et al.⁸¹ in 1971 beschreven. Hij voegde aan een oplossing van *165* in vloeibare ammoniak 2,2 equivalenten lithium toe. Na 50 minuten werd NH_4Cl toegevoegd en het reactiemengsel opgewerkt. Hij verkreeg de β -hydroxyester *167* in 46% opbrengst en veronderstelde, dat de reactie verliep via het gedeeltelijk door resonantie gestabiliseerde dianion *166*.



Door ons aangebrachte verbeteringen van de reactiecondities leidden bij toepassing op modelverbinding 78 tot een opbrengst van ca. 70% aan de gewenste β -hydroxy-ester 79 (III.3). Een verdere aanpassing van de reactieomstandigheden (o.a. een inverse additie) bleek noodzakelijk bij de reductieve ringopening van de epoxy-ester in het tricyclische ringsysteem 154. Dit resulteerde in de in IV.3.1 beschreven "5 seconden reactie". Op deze wijze werd uit 165 zelfs een bijna kwantitatieve opbrengst van 167 verkregen.

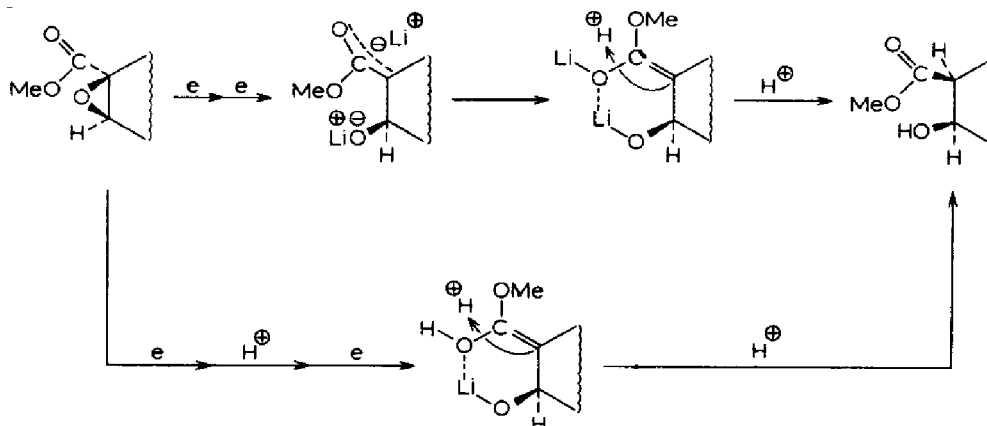
De eerste stap van mechanisme I bestaat uit een "single electron transfer" naar de epoxygroep, die leidt tot radicaalanion 168, dat vervolgens een tweede elektron kan opnemen onder vorming van dianion 169, gevolgd door protonering tot de β -hydroxy-ester (Schema IV.7). In mechanisme II vindt de "single electron transfer" plaats naar de estercarbonylgroep, hetgeen leidt tot 170. Vervolgens kan eerst een protonering plaatsvinden en dan opname van een tweede elektron, gevolgd door een ringopening (route a), Tenslotte wordt door opname van een tweede proton de β -hydroxy-ester verkregen. In route b wordt vanuit 170 het radicaalanion 168 gevormd, dat verder reageert volgens mechanisme I.

Een mechanisme, via het dianion 169 verdient de voorkeur, omdat voor de reductieve ringopening van fenylgesubstitueerde epoxiden⁸¹ en epoxy-ketonen¹¹² het ontstaan van het dianion kon worden aangetoond. De vorming van 169 verloopt waarschijnlijk via het radicaalanion 170, dat ontstaat door een "single electron transfer" naar de estercarbonylgroep in analogie met de reductie van (α,β -onverzadigde) ketonen^{113,114} door metalen in vloeibare ammoniak (mechanisme II, route b).



Schema IV.7

De configuratie van de hydroxygroep in verbinding 161 wordt bepaald door die van de epoxygroep in 154. De configuratie van de ester-groep in het eindproduct wordt bepaald in de protoneringsstap, die in ringverbindingen bij voorkeur axiaal op het esterenolaat zal plaatsvinden¹¹². Omdat de nadering van de protonendonor in principe, afgezien van sterische hindering en/of elektronische interacties van beide zijden mogelijk is, wordt in het algemeen een mengsel van isomeren verwacht. Door Fráter¹¹⁵ en Kraus¹¹⁶ werd gevonden, dat de alkylering resp. epoxidevorming van het dianion van β -hydroxy-esters stereospecifiek verloopt. Zij verklaarden deze stereospecificiteit door aan te nemen, dat één van de lithiumkationen een chelaat vormt met het dianion, waarbij een 6-ring ontstaat (Schema IV.8). De stabiliteit van deze ring is te danken aan de elektrostatische interacties tussen de anionische zuurstofatomen en het lithiumkation*. De nadering van de protonendonor zal nu van de minst gehinderde kant plaatsvinden (i.e., de *endo*-zijde zoals blijkt uit een molecuulmodel) en het *cis*-isomeer doen ontstaan, hetgeen in overeenstemming is met het resultaat van de röntgendiffractie-analyse van 161.



Schema IV.8

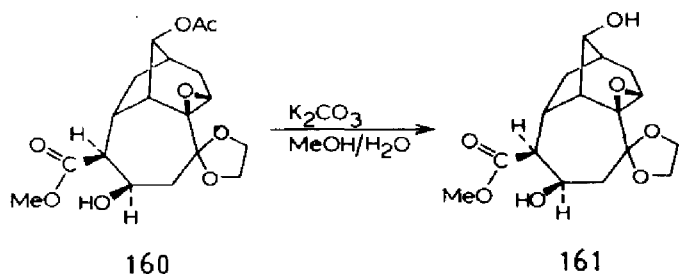
IV.4 Synthese van dimethyl-3,4-epoxy-5,5-ethyleendioxy-*endo*-15-hydroxy-9-oxotetracyclo[11.2.1.0^{4,14}.0^{7,12}]hexadec-7-een-8,12-dicarboxylaet (150)

In IV.3.1 werd beschreven, dat uit de reactie van 154 met lithium

*) Dit model is sterk vereenvoudigd. De structuur van lithiumenolaten werd door Seebach et al.^{117,118} uitgebreid onderzocht.

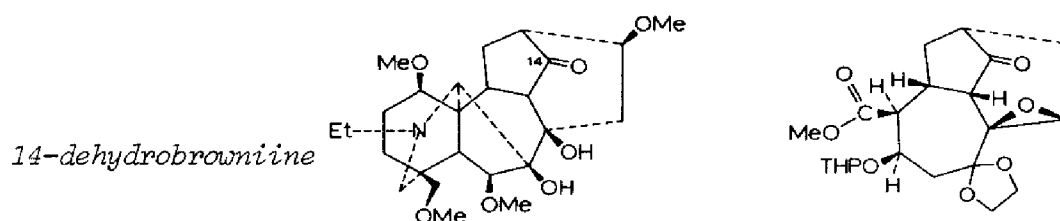
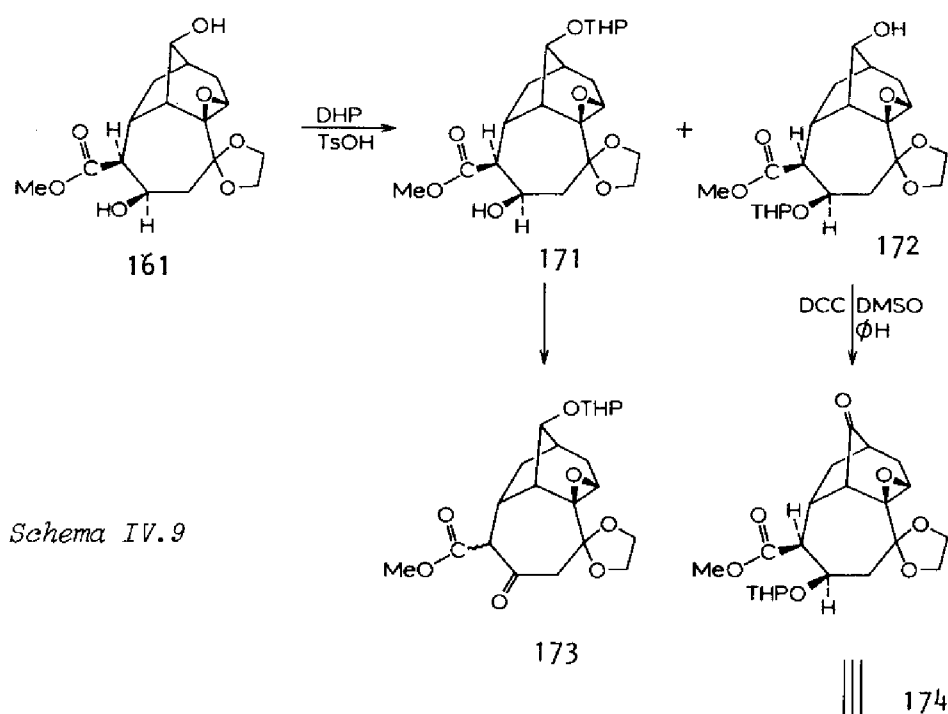
in vloeibare ammoniak een mengsel werd verkregen van 160 en 161 (verhouding ca. 1:2,5). Een succesvolle aanhechting van de A-ring volgens de in het modelsysteem ontwikkelde methode (III.4.5) hangt af van de mogelijkheid of beide in 161 aanwezige hydroxygroepen chemisch van elkaar kunnen worden onderscheiden. Hierbij werd gedacht aan óf een selectieve omzetting van hydroxyverbinding 161 in acetaat 160 óf een selectieve omzetting van 160 in 161, gevolgd door een selectieve bescherming van één van beide hydroxygroepen en wel liefst de C-11 hydroxygroep, omdat dan een rechtstreekse omzetting naar de gewenste β -keto-ester mogelijk is. De laatstgenoemde route zou het bovendien mogelijk maken de acetoxygroep op C-11 te vervangen door een minder base-gevoelige beschermende groep.

De omzetting van verbinding 160 in 161 werd op eenvoudige wijze bewerkstelligd door reactie met K_2CO_3 in een methanol/water-mengsel.



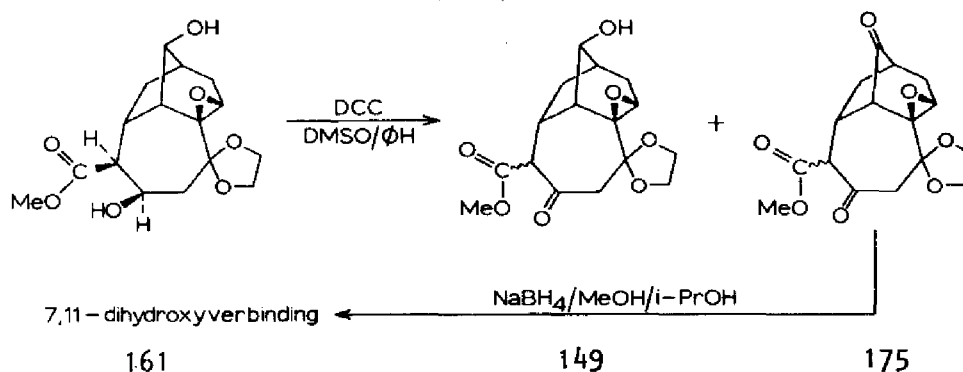
De reactie van 161 met één equivalent dihydropyran in dichloormethaan in aanwezigheid van *p*-tolueensulfonzuur als katalysator gaf een mengsel van de isomere THP-ethers 171 en 172 (7:8), zoals kon worden vastgesteld op grond van het 1H -NMR-spectrum (Schema IV.9). Een verbinding waarin beide hydroxygroepen beschermd zijn werd niet aangetroffen. Slechts een kleine hoeveelheid van één van beide isomeren kon door kolomchromatografie zuiver worden verkregen. Oxydatie van deze fractie met DCC in DMSO/benzeen in aanwezigheid van pyridiniumtrifluoracetaat verliep zeer traag. Na 82 uur bij kamertemperatuur was slechts 60% ge-oxydeerd en het was noodzakelijk de temperatuur te verhogen tot 40°C om de oxydatie te voltooien. Het IR-spectrum van het door kolomchromatografie verkregen produkt vertoonde twee carbonylabsorpties, namelijk bij 1737 en 1756 cm^{-1} . Deze waarden zijn toe te schrijven aan resp. de methylester en de op C-11 gevormde carbonylgroep in 174, omdat, in analogie met onderzochte 6- en 7-ring β -keto-esters, de absorptie van het

keton van de β -keto-estergroep in 173 in het IR-spectrum bij ca. 1720 cm^{-1} wordt verwacht. De hoge waarde van het golfgetal van de carbonylgroep in 174 wordt veroorzaakt door de relatief grote ringspanning, die ontstaat door oxydatie van de hydroxygroep in 172. In het IR-spectrum van C_{19} -diterpeenalkaloïden, die op C-14 een carbonylgroep dragen, zoals 14-dehydrobrowniine, wordt eveneens een absorptie bij 1750 cm^{-1} gevonden¹¹⁹.



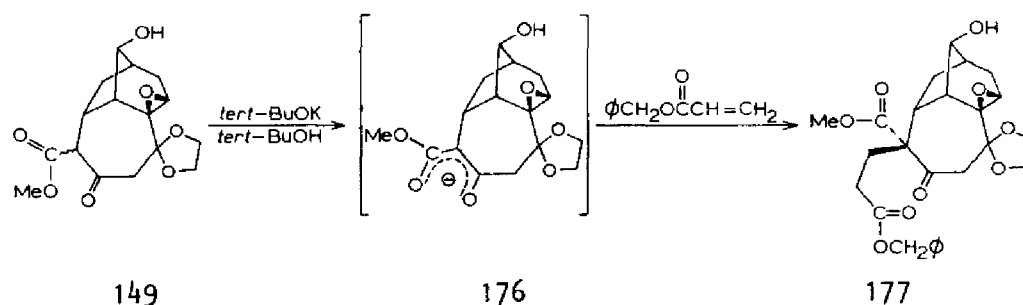
Omdat de oxydatie van de hydroxygroep op C-11 in verbinding 172 kennelijk zeer langzaam verloopt, werd geconcludeerd dat discriminatie van beide hydroxygroepen door middel van oxydatie mogelijk zou moeten zijn, zodat de β -hydroxy-estergroep in 161 selectief zou kunnen worden omgezet tot de β -keto-estergroep. Inderdaad kon dit worden bewerkstelligd door 161 te oxyderen met één equivalent DCC in DMSO en benzeen in aanwezigheid van pyridiniumtrifluoracetaat (Schema IV.10). Naast nog on-

omgezette uitgangsstof 161 werd β -keto-ester 149 na kolomchromatografie in 65% opbrengst geïsoleerd (berekend op omgezet 161). Tijdens de chromatografische zuivering wordt onder invloed van silicagel via het keto-enolevenwicht een mengsel van beide isomere β -keto-esters gevormd (65:35). Voor kolomchromatografie is 149 een eenduidige verbinding. Tevens werd in het reactiemengsel een kleine hoeveelheid (ca. 9%) van het dioxydatieproduct 175 aangetroffen (IR-spectrum: 1760 en 1725 cm^{-1} ; $\text{C}=\text{O}$), dat volgens een oriënterend experiment door reactie met NaBH_4 in een isopropylalcohol/methanol-mengsel kan worden omgezet tot de 7,11-dihydroxyverbinding; er werd niet nagegaan, welke van de mogelijke stereoisomeren hierbij gevormd worden.

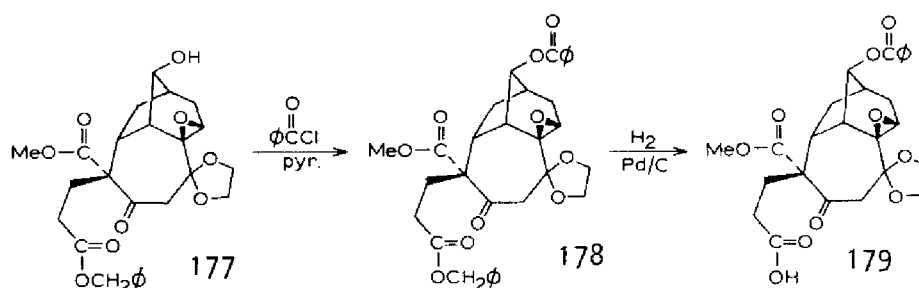


Schema IV.10

De op deze wijze in verbinding 149 aangebrachte β -keto-estergroep in de B-ring geeft aansluiting met de in het modelsysteem ontwikkelde methode voor aanhechting van de A-ring van C_{19} -diterpeenalkaloiden met een zuurstoffunctie op C-3 (III.4.5). De eerste stap van deze methode wordt gevormd door een Michaël-reactie van 149 met benzylacrylaat in *tert*-butylalcohol en dimethoxyethaan onder invloed van een katalytische hoeveelheid kalium-*tert*-butoxide en gaf in 60% opbrengst verbinding 177. Uit het ^1H -NMR-spectrum bleek, dat er slechts één isomeer was gevormd bij deze reactie. Uit een beschouwing van een molecuulmodel van het anion 176 wordt duidelijk, dat de *endo*-zijde is afgeschermd en dat alleen de *exo*-zijde goed bereikbaar is voor een Michaël-acceptor. Hoewel de Michaël-reactie een evenwichtsreactie is, waarbij in het algemeen uiteindelijk het thermodynamisch meest stabiele produkt wordt gevormd, hetzij 177 of zijn epimeer, nemen wij aan, dat in dit geval als gevolg van de zeer slechte toegankelijkheid van de *endo*-zijde van 149 uitsluitend 177 wordt gevormd.

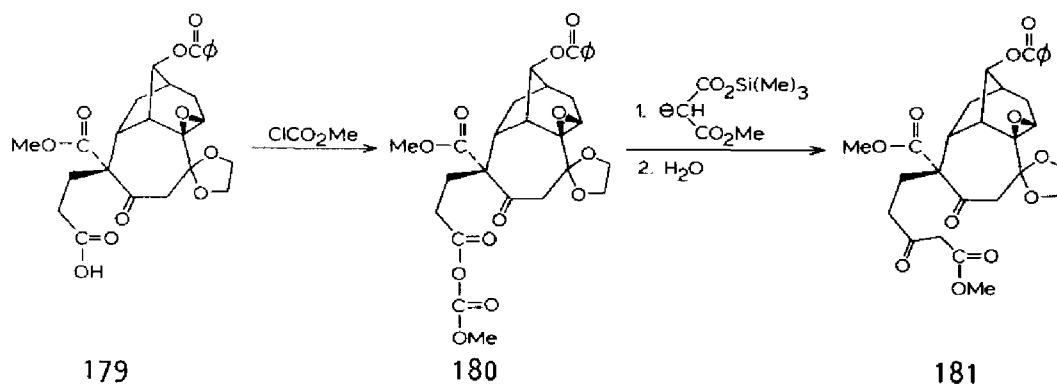


De hydroxygroep op C-11 werd nu beschermd als benzoaatester door reactie van 177 met benzoylchloride in pyridine. Na kolomchromatografie werd 178 in 90% opbrengst verkregen. De keuze van de benzoaatester als beschermende groep was gebaseerd op de verwachting, dat deze groep stabiel zou zijn ten opzichte van de reactiecondities, die voorzien waren bij de verdere constructie van de A-ring. De beschermde verbinding 178 kon vervolgens worden omgezet tot het carbonzuur 179 door afsplitsing van de benzylgroep met waterstof en palladium/kool als katalysator (*Schema IV.11*).



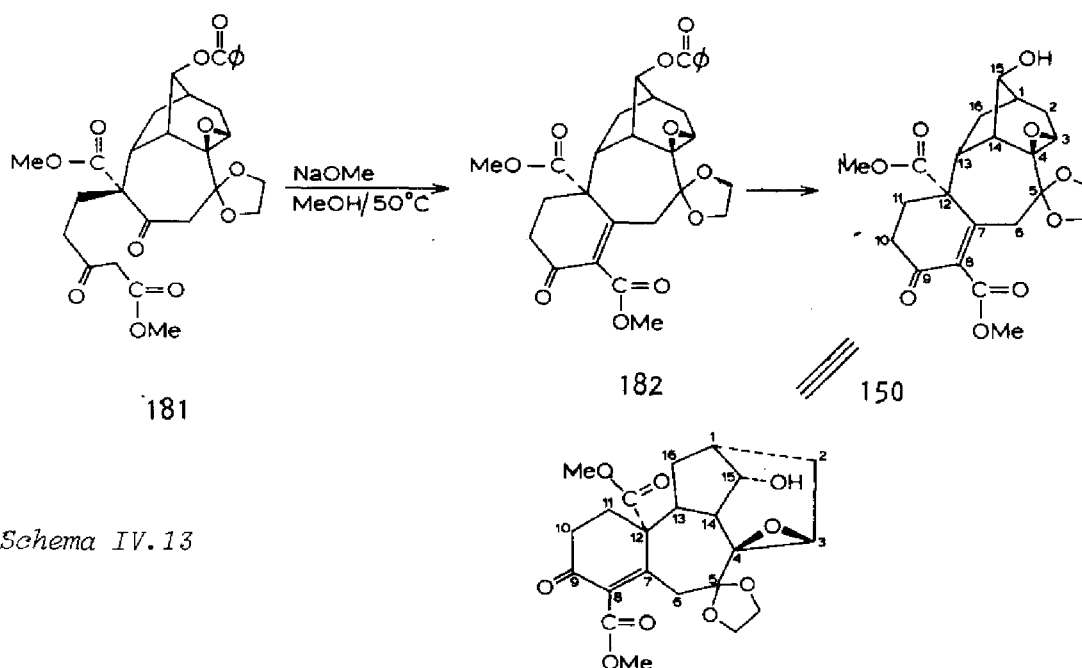
Schema IV.11

Reactie van carbonzuur 179 met methylchloroformiaat gaf de actieve ester 180, die als ruwe stof, opgelost in THF, werd toegevoegd aan het anion van methyl-trimethylsilyl-malonaat. Hydrolyse van het reactieproduct leidde tenslotte tot de β -keto-ester 181 in 55% opbrengst (*Schema IV.12*).



Schema IV.12

Een base-gekatalyseerde ringsluiting, die in het modelsysteem succesvol was, bleek ook goed toepasbaar op verbinding 181. Na 6 uur roeren van een oplossing van 181 in methanol in aanwezigheid van 25 mol % NaOMe bij 50°C was geen uitgangsstof meer aanwezig en werd een mengsel van de cyclisatieprodukten 182 en 150 aangetroffen (Schema IV.13). Na 24 uur werd in het reactiemengsel nog slechts 6% van benzoaat 182 gevonden, terwijl de hydroxyverbinding 150 in 73% opbrengst kon worden geïsoleerd. De keuze van de benzoaatester als beschermende groep voor de OH-groep op C-11 was dus niet optimaal gezien de gedeeltelijke afsplitsing tijdens de ringsluitingsreactie. Een ethergroep zou een betere keuze geweest zijn.



Schema IV.13

Verbinding *150* kan in onze strategie beschouwd worden als een belangrijk intermediair voor de totaalsynthese van C_{19} -diterpeenalkaloïden van het type dat op C-3 een zuurstoffunctie draagt (zie voor een relevante structuur *Fig. I.3*). De mogelijkheden voor de aanhechting van de E- en F-ring zijn in *150* in principe aanwezig, maar dan is het, zoals in hoofdstuk III werd uiteengezet en voor het model-systeem ook gerealiseerd, noodzakelijk dat de functionele groepen op C-8 en C-12 (*i.e.* C-4 en C-11 in C_{19} -diterpeenalkaloïden) chemisch van elkaar kunnen worden onderscheiden, hetgeen in verbinding *150* zelf niet waarschijnlijk is; in dat geval kan op de manier beschreven in III.4.5 een andere esterfunctie op C-8 worden ingevoerd.

IV.5 Experimenteel gedeelte

IV.5.1 Algemeen

Zie voor algemene informatie over het experimenteel gedeelte II.4.1.

IV.5.2 Syntheses

Methyl-3,4-epoxy-5,5-ethyleendioxy-*endo*-11-hydroxy-7-oxotri-cyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodecaan-8-carboxylaat (*149*)

Aan een oplossing van 285,8 mg (0,88 mmol) *161* in 2,89 ml benzeen w.v. en 2,89 ml DMSO w.v. werd 199,7 mg (0,968 mmol) DCC en 85 mg (0,44 mmol) pyridiniumtrifluoracetaat toegevoegd. Na 40 uur roeren bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel gefiltreerd en 3 maal gewassen met water. De verzamelde waterlagen werden 2 maal geëxtraheerd met ethylacetaat en de verzamelde ethylacetaatlagen werden tenslotte 1 maal gewassen met water, gedroogd op $MgSO_4$, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 51,4 mg *161* (18%), 150 mg *149* als een kleurloos schuim (53%) en 29,0 mg *175* als een kleurloos schuim (9%). De opbrengst van *149* bedroeg 65%, berekend op omgezet *161*.

1H -NMR (*149*, isomerenmengsel): 4,46 (d, $^3J = 11$, 1H, OH); 4,36-3,85 (m, 5H, H-11, OCH_2CH_2O); 3,89-3,58 (m, 1H, H-8); 3,74 (65%) en 3,67 (35%) (2 x s, totaal 3H, OCH_3)*; 3,36 (bd, $^3J = 4,5$, 0,65H, H-9); 3,14-2,70 (m, 4,35H, H-6, H-3, H-9, H-10); 2,71-2,01 (m, 3H, H-1, H-2); 1,98-1,55 (m, 1H, H-12-*exo*); 1,39-0,92 (m, 1H, H-12-*endo*).

*¹Vóór chromatografie was alleen het signaal bij 3,74 ppm te zien.

IR (149): 3460 (OH); 1745 (C=O, ester); 1713 (C=O, keton); 1652 (C=O, ester enolvorm, zeer zwak); 1615 (C=C, zeer zwak).

$^1\text{H-NMR}$ (175, isomerenmengsel): 4,22-3,84 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,83-3,67 (m, 1H, H-8); 3,77 (65%) en 3,71 (35%) (2 x s, samen 3H, OCH_3); 3,34 (bd, $^3\text{J} = 3,0,65\text{H}$, H-9); 3,14-2,78 (m, 4,35H, H-3, H-6, H-9, H-10); 2,80-1,97 (m, 3H, H-1, H-2); 1,76-0,94 (m, 2H, H-12).

IR (175): 1760 (breed met schouder bij 1725 cm^{-1} , C=O, keton en ester).

Dimethyl-3,4-epoxy-5,5-ethyleendioxy-endo-15-hydroxy-9-oxotetra-cyclo[11.2.1.0^{4,14}.0^{7,12}]hexadec-7-ene-8,12-dicarboxylaat (150)

Aan een oplossing van 87,7 mg (0,16 mmol) 181 in 7,94 ml methanol w.v. werd 400 μl 0,1 N NaOMe in methanol w.v. toegevoegd. De oplossing werd verwarmd tot 50°C en geroerd gedurende 24 uur. Na afkoelen werd ingedampt in vacuüm en het indampresidu gechromatografeerd met behulp van een analytische-dunnelaagplaat (SiO_2). Verkregen werd 5 mg 182 als een kleurloze kristallijne stof (5,9%; smeltpunt: $209-214^\circ\text{C}$) en 50 mg 150 als een kleurloze kristallijne stof (73%; smeltpunt na kristalliseren uit methanol: $189-191^\circ\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz; 150): 4,43 (d, $^3\text{J} = 10,9$, 1H, OH); 4,02-3,87 (m, 5H, H-15, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 3,75 (s, 3H, OCH_3); 3,42 (bd, $^3\text{J} = 5,3$, 1H, H-13); 2,94 (AB, $\delta_A = 3,03$, $\delta_B = 2,85$, $J_{AB} = 13,7$, 2H, H-6); 2,71 (breed dd, $^3\text{J} = 3,0$, $^3\text{J} = 3,0$, 1H, H-14); 2,60-2,54 (m, 1H, H-3); 2,49-2,40 (m, 2H, H-10); 2,36-2,10 (m, 5H, H-1, H-2, H-11); 1,86 (m, 1H, H-16-*exo*); 1,51 (m, 1H, H-16-*endo*).

IR (150): 3450 (OH); 1730 (C=O, ester); 1687 (C=O, keton); 1612 (C=C).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150): 193,6 (s, C=C-C=O); 171,8 (s, COOCH_3); 166,7 (s, COOCH_3); 153,8 (s, C=C- COOCH_3); 137,4 (s, C=C- COOCH_3); 105,6 (s, C-5); 77,7 (d, $^1\text{J} = 150$, C-15); 67,1 (s, C-4); 66,5 en 65,9 (2 x t, $^1\text{J} = 150$ resp. $^1\text{J} = 151$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 54,8 (d, $^1\text{J} = 184$, C-3); 52,5 (q, $^1\text{J} = 148$, COOCH_3); 52,2 (q, $^1\text{J} = 147$, COOCH_3); 51,6 (s, C-12); 46,5 (d, $^1\text{J} = 132$, C-13); 42,2 (t, $^1\text{J} = 129$, C-10); 36,7 (d, $^1\text{J} = 142$, C-14); 36,1 (t, $^1\text{J} = 132$, C-6); 34,8 (t, $^1\text{J} = 129$, C-2); 33,1 (d, $^1\text{J} = 142$, C-1); 32,9 (t, $^1\text{J} = \text{ca. } 124$, C-11); 28,9 (t, $^1\text{J} = 129$, C-16).

Massaspectrum (150): berekend voor $C_{22}H_{26}O_9$: 434,1575
gevonden: 434,1599 (59,9%); 375 (26,3%); 86 (100%).

Berekend voor $C_{22}H_{26}O_9 \cdot \frac{1}{2}CH_3OH$ (450,45) C: 59,99%; H: 6,27%;
gevonden C: 59,94%; H: 6,25%.

1H -NMR (182): 8,19-8,04 (m, 2H, fenylring); 7,67-7,42 (m, 3H, fenylring); 5,02 (m, 1H, H-16); 4,06-3,75 (m, 4H, OCH_2CH_2O); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 3,78 (s, 3H, OCH_3); 3,60-2,65 (m, 5H, H-3, H-6, H-13, H-14); 2,60-2,09 (breed signaal, 7H, H-1, H-2, H-10, H-11); 2,01-1,43 (m, 2H, H-12).

IR (182): 1728 (C=O, ester); 1678 (C=O, keton); 1611 (C=C).

Massaspectrum (182): berekend voor $C_{29}H_{30}O_{10}$: 538,1838;
gevonden: 538,1859 (30,88%); 479 (4,1%); 86 (100%)

Methyl-endo-11-acetoxy-5,5-ethyleendioxytricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodeca-3,7-diën-8-carboxylaar (151)

Een oplossing van 2,9 g (10 mmol) 28, 3,1 g (50 mmol) ethyleenglycol en 333 mg *p*-tolueensulfonzuur in 135 ml benzeen werd verhit tot koken. Het bij de reactie gevormde water werd verwijderd door de gecondenseerde damp van de azeotroop benzeen/water terug te leiden naar het reactievat via molecuulzeven 4A. Na 6 uur koken werd het reactiemengsel afgekoeld tot kamertemperatuur, verdund met ether en gewassen met een verzadigde $NaHCO_3$ -oplossing en een verzadigde $NaCl$ -oplossing, gedroogd op $MgSO_4$, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 2,10 g 151 als een kleurloze kristallijne stof (63%; smeltpunt na kristalliseren uit ether: 118-121°C). Bovendien werd 466,9 mg 152 als een kleurloze kristallijne stof (16%; smeltpunt 155-164°C) en 144,8 mg 153 als een kleurloos schuim (4,3%) verkregen. Na omzetting van 152 en 153 in 151 bedroeg de totale opbrengst van 151 82%.

1H -NMR (151): 6,76 (ddd, $^3J = 9$, $^3J = 5$, $^4J = 2$, 1H, H-7); 5,78 (breed signaal, 1H, H-3); 4,99 (dd, $^3J = 4,5$, $^3J = 4,5$, 1H, H-11); 4,10-3,69 (m, 4H, OCH_2CH_2O); 3,68 (s, 3H, OCH_3); 3,41-2,82 (m, 3H, H-6-*exo*, H-9, H-10); 2,75-2,25 (m, 4H, H-1, H-2, H-6-*endo*); 2,06 (s, 3H, $O=CCH_3$); 1,96-1,62 (m, 1H, H-12-*exo*); 1,33-1,02 (m, 1H, H-12-*endo*).

IR (151): 1725 (C=O, acetoxygroep); schouder bij 1710 (C=O, methyl-ester); 1635 (C=C).

^{13}C -NMR (151; off resonance): 170,7 (s, $\text{O}=\text{CCH}_3$?); 167,8 (s, COOCH_3 ?); 136,8 (s, C-4); 135,8 (s, C-8); 133,6 (d, C-7); 121,0 (d, C-3); 111,4 (s, C-5); 73,8 (d, C-11); 65,5 en 62,7 (t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 51,4 (q, COOCH_3); 43,7 (d, C-10); 39,3 (d, C-9); 36,9 (t, C-6); 35,4 (t, C-2); 32,0 (d, C-1); 30,9 (t, C-12); 20,8 (q, $\text{O}=\text{CCH}_3$).

Berekend voor $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (334,36) C: 64,65%; H: 6,63%;
gevonden C: 64,24%; H: 6,55%.

^1H -NMR (153): 7,06 (dd, $^3J = 8,5$, $^4J = 1$, 1H, H-7); 5,73 (breed signaal, 1H, H-3); 5,18 (dd, $^3J = 4,5$, $^3J = 4$, 1H, H-11); 4,91 (d, $^3J = 8,5$, 1H, H-6); 3,87 (bs, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,67 (s, 3H, OCH_3); 3,31-2,99 (breed signaal, 1H, H-9); 2,77 (dd, $^3J = 4$, $^3J = 4$, 1H, H-10); 2,73-2,25 (breed signaal, 4H, H-1, H-2, OH); 2,06 (s, 3H, $\text{O}=\text{CCH}_3$); 2,19-1,73 (m, 1H, H-12-*exo*); 1,56-1,13 (m, 1H, H-12-*endo*).

Methyl-5,5-ethyleendioxy-*endo*-11-hydroxytricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodeca-3,7-diëen-8-carboxylaat (152)

Aan een gekoelde oplossing (ca. 15°C) van 320 mg (0,96 mmol) 151 in 48 ml methanol werd een oplossing van 1,92 g K_2CO_3 in 19,2 ml water toegedruppeld. Na 5 minuten werd opgewarmd tot kamertemperatuur en geroerd gedurende 3½ uur. Het reactiemengsel werd uitgegoten in 50 ml verzadigde NaCl-oplossing en 3 maal geëxtraheerd met ethylacetaat. De verzamelde ethylacetaatlagen werden gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 237,4 mg 152 als een kleurloze kristallijne stof (85%; smeltpunt 155-164°C).

^1H -NMR: 6,78 (ddd, $^3J = 8,5$, $^3J = 5$, $^4J = 2$, 1H, H-7); 5,94 (m, 1H, H-3); 4,36-3,79 (m, 5H, H-11, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,43-2,78 (m, 3H, H-6-*exo*, H-9, H-10); 2,77-2,06 (m, 4H, H-1, H-2, H-6-*endo*); 2,04-1,72 (m, 1H, H-12-*exo*); 1,84 (d, $^3J = 8,5$, 1H, OH); 1,15-1,07 (m, 1H, H-12-*endo*).

IR: 3460 (OH); 1708 (C=O, ester); 1635 (C=C).

^{13}C -NMR (off resonance): 167,9 (s, COOCH_3); 137,2 (s, C-4); 136,1 (s, C-8); 133,2 (d, C-7); 121,8 (d, C-3); 111,5 (s, C-5); 72,6 (d, C-11); 65,5 (2 x t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 51,4 (q, COOCH_3); 44,2 (d, C-10); 42,4 (d, C-9); 37,1 (t, C-6); 35,5 (t, C-2); 33,9 (d, C-1); 30,2 (t, C-12).

Massaspectrum: berekend voor $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$: 292,1310;
gevonden: 292,1301 (77,6%); 231 (100%).

Methyl-*endo*-11-acetoxy-3,4,7,8-diëpoxy-5,5-ethyleendioxytri-
cyclo[7.2.1.0⁴,¹⁰]dodecaan-8-carboxylaat (154)

Bereiding uit 5 à 10 mmol 151, analoog aan de synthese van 78 uit 68. Na kolomchromatografie (mini-prep) werd 154 verkregen als een kleurloze kristallijne stof in 75% opbrengst (smeltpunt na kristalliseren uit ethylacetaat: 147-149°C).

¹H-NMR: 4,71 (dd, ³J = 4, ³J = 4, 1H, H-11); 4,13-3,77 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 3,74 (s, 3H, OCH₃); 3,59 (dd, ³J = 5, ³J = 1, 1H, H-7); 3,18-2,89 (m, 3H, H-3, H-9, H-10); 2,77-2,13 (m, 5H, H-1, H-2, H-6); 2,05 (s, 3H, O=CCH₃); 1,86-1,08 (m, 2H, H-12).

IR: 1732 (C=O, methylester- en acetoxygroep).

¹³C-NMR: 170,6 (s, O=CCH₃?); 170,4 (s, COOCH₃?); 106,2 (s, C-5); 76,2 (d, ¹J = 153, C-11); 65,9 en 65,0 (2 x t, ¹J = 151 resp. ¹J = 150, OCH₂CH₂O); 62,5 en 62,2 (s, C-4 en C-8); 57,4 (d, ¹J = 174, C-7); 52,4 (q, ¹J = 148, COOCH₃); 50,2 (d, ¹J = 178, C-3); 36,7 (d, ¹J = 124, C-10); 35,6 (t, ¹J = 129, C-6); 35,2 (d, ¹J = 146, C-9); 31,6 (t, ¹J = 140, C-2); 31,0 (d, ¹J = 131, C-1); 29,7 (t, ¹J = 131, C-12); 21,0 (q, ¹J = 130, O=CCH₃).

Berekend voor C ₁₈ H ₂₂ O ₈ (366,36)	C: 59,01%; H: 6,05%;
gevonden	C: 58,95%; H: 5,98%.

Methyl-*endo*-11-*tert*-butoxy-5,5-ethyleendioxytricyclo[7.2.1.0⁴,¹⁰]do-
deca-3,7-diëen-8-carboxylaat (155)

Aan een tot -60°C afgekoelde oplossing van 33,3 mg (0,15 mmol) trimethylsilyltriflaaat in 2,5 ml dichloormethaan w.v. werd toegevoegd 772,5 mg (3,75 mmol) glycol-bis-trimethylsilylether. Vervolgens werd toegedruppeld een oplossing van 456 mg (1,5 mmol) 156 in 1 ml dichloormethaan w.v. In 5½ uur werd opgewarmd tot kamertemperatuur en tenslotte nog 30 minuten geroerd bij kamertemperatuur. Aan het reactiemengsel werden enkele druppels pyridine toegevoegd, gevolgd door 45 ml verzadigde NaHCO₃-oplossing. De waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd met ether. De verzamelde etherlagen werden gedroogd op Na₂SO₄/Na₂CO₃ (1:1), gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 564,8 mg gele olie, die werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 209 mg 155 als een kleurloze olie (40%) en 65,4 mg 157 als een kleurloze olie (12%).

¹H-NMR (155): 6,74 (ddd, ³J = 8,5, ³J = 5, ⁴J = 2, 1H, H-7); 5,74 (breed signaal, 1H, H-3); 4,18-3,80 (m, 5H, H-11, OCH₂CH₂O); 3,66

(s, 3H, OCH₃); 3,30-2,84 (m, 3H, H-6-*exo*, H-9, H-10); 2,75-2,21 (m, 4H, H-1, H-2, H-6-*endo*); 1,85-1,49 (m, 1H, H-12-*exo*); 1,28-0,90 (m, 1H, H-12-*endo*); 1,17 (s, 9H, C(CH₃)₃).

IR (155): 1706 (C=O); 1635 (C=C); 1361 en 1389 (C(CH₃)₃).

¹H-NMR (157): 6,76 (ddd, ³J = 8,5, ³J = 5, ⁴J = 2, 1H, H-7); 5,76 (breed signaal, 1H, H-3); 4,18-3,77 (m, 5H, H-11, OCH₂CH₂O); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 3,30-2,84 (m, 3H, H-6-*exo*, H-9, H-10); 2,74-2,25 (m, 4H, H-1, H-2, H-6-*endo*); 1,85-1,52 (m, 1H, H-12-*exo*); 1,29-0,95 (m, 1H, H-12-*endo*); 0,16 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

Methyl-*endo*-11-*tert*-butoxy-5-oxotricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodeca-3,7-
-diën-8-carboxylaat (156)

In een drukfles werd onder koelen in een ijs/zout-bad (ca. -15°C) aan een oplossing van 148,8 mg (0,51 mmol) 152 in 5 ml dichloormethaan w.v. 10 ml isobuteen (gedroogd op CaCl₂) en 10 µl geconcentreerd zwavelzuur toegevoegd. Na afsluiten van de fles werd opgewarmd tot kamertemperatuur en geschud gedurende 65 uur. Vervolgens werd opnieuw afgekoeld tot ca. -15°C en de fles geopend. Het reactiemengsel werd uitgegoten in 30 ml verzadigde NaHCO₃-oplossing en 3 maal ge-extraheerd met dichloormethaan. De verzamelde dichloormethaanlagen werden gewassen met een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 134,6 mg 156 als een kleurloze olie (87%), zuiver volgens TLC (SiO₂, ethylacetaat/petroleumether 60-80°C, 1:2).

¹H-NMR: 6,77 (ddd, ³J = 9,5, ³J = 3,5, ⁴J = 2, 1H, H-7); 6,61 (ddd, ³J = 5, ³J = 2, ⁴J = 1, 1H, H-3); 4,08 (dd, ³J = 5,5, ³J = 4, 1H, H-11); 3,77 (ddd, ²J = 15,5, ³J = 3,5, ⁵J(H-6^e, H-9?) = 3,5, 1H, H-6-*exo*); 3,74 (s, 3H, OCH₃); 3,46-3,07 (m, 1H, H-9); 2,98 (dd, ²J = 15,5, ³J = 9,5, 1H, H-6-*endo*); 2,94-2,65 (m, 1H, H-10); 2,65-1,87 (m, 3H, H-1, H-2); 1,84-1,56 (m, 1H, H-12-*exo*); 1,37-1,02 (m, 1H, H-12-*endo*); 1,20 (s, 9H, C(CH₃)₃).

IR: 1709 (C=O, ester); 1693 (C=O, keton); 1627 (C=C).

Methyl-*endo*-11-*tert*-butoxy-7,8-epoxy-5,5-ethyleendioxy-4-hydroxy-
-3-trifluoracetoxytricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodecaan-8-carboxylaat (159)

Bereiding uit 79,5 mg 155 (0,23 mmol), analoog aan de synthese van 78 uit 68. Verbinding 159 werd verkregen als een kleurloze vaste stof (93%; smeltpunt 162-175°C). Er werd geen verdere zuivering uitgevoerd.

$^1\text{H-NMR}$: 6,77 (s, 1H, OH); 5,18 (breed signaal, 1H, H-3); 4,34-3,81 (m, 5H, H-11, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,75-3,58 (m, 1H, H-7); 3,72 (s, 3H, OCH_3); 3,27-2,96 (m, 1H, H-10); 2,76-2,02 (bm, 6H, H-1, H-2, H-6, H-9); 1,97-1,50 (m, 2H, H-12); 1,25 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

IR: 3335 (OH); 1783 ($\text{C}=\text{O}$, trifluoracetoxygroep); 1736 ($\text{C}=\text{O}$, methylester).

Massaspectrum: berekend voor $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{O}_7$ (M-COOCH₃): 435,1629;

gevonden: 435,1644;

berekend voor $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{O}_8$ (M-O-*tert*-Bu): 421,1109;

gevonden: 421,1089 (2,1%); 99 (100%).

Methyl-*endo*-11-acetoxy-3,4-epoxy-5,5-ethyleendioxy-*exo*-7-hydroxy-
tricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodecaan-8-carboxylaat (160) en methyl-3,4-
-epoxy-5,5-ethyleendioxy-*exo*-7-*endo*-11-dihydroxytricyclo-
[7.2.1.0^{4,10}]dodecaan-8-carboxylaat (161)

Aan een tot -78°C afgekoelde oplossing van 56 mg (8 mmol) lithium in 120 ml ammoniak (gedestilleerd vanaf natrium) werd onder krachtig roeren in 5 seconden, tot het verdwijnen van de blauwe kleur, toegevoegd een oplossing van 732 mg (2 mmol) *154* in 16 ml THF w.v. en 3,2 ml *tert*-BuOH w.v., *onmiddellijk* gevolgd door een grote overmaat vast NH_4Cl . Het deel van de oplossing van *154* in THF w.v. en *tert*-BuOH w.v. dat niet werd toegevoegd, werd ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 237,5 mg *154*. Aan de oplossing van lithium in vloeibare ammoniak werd dus in feite 494,5 mg (1,35 mmol) *154* toegevoegd. Na verdampen van de ammoniak werd het residu in vacuüm bij kamertemperatuur ingedampt, vervolgens onder ijskoeling opgelost in 120 ml verzadigde NaHCO_3 -oplossing, verzadigd met vast NaCl en 3 maal geëxtraheerd met ethylacetaat. De verzamelde ethylacetaatlagen werden gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 47 mg (9,5%) *154*, 98,5 mg *160* als een kleurloos schuim (19,8%) en 204,8 mg *161* als een kleurloze kristallijne stof (46,5%; smeltpunt $179-181^\circ\text{C}$). De opbrengsten van *160* en *161* zijn, berekend op omgezet *154*, 22% resp. 51%.

$^1\text{H-NMR}$ (*160*): 4,68 (dd, $^3J = 4$, $^3J = 4$, 1H, H-11); 4,34 (dd, $^3J = 6$, $^3J = 4$, 1H, H-7); 4,29-3,78 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 3,28 (bdd, $^3J = 4,5$, $^3J = 4,5$, 1H, H-9); 3,11 (bd, $^3J = 4$, 1H, H-10); 2,98-2,50 (m, 3H, H-3, H-8, OH); 2,48-2,01 (m, 5H, H-1, H-2, H-6); 2,05 (s, 3H, $\text{O}=\text{CCH}_3$); 1,94-1,58 (m, 1H, H-12-*exo*); 1,36-0,99 (m, 1H, H-12-*endo*).

IR (*160*): 3541 (OH); 1728 ($\text{C}=\text{O}$, methylester- en acetoxygroep).

$^{13}\text{C-NMR}$ (160): 174,8 (s, COOCH_3 ?); 170,0 (s, O=CCH_3 ?); 107,8 (s, C-5); 76,0 (d, $^1\text{J} = 154$, C-11); 67,2 (d, $^1\text{J} = 149$, C-7); 66,0 en 65,8 (2 x t, $^1\text{J} = 149$, $^1\text{J} = 150$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 64,0 (s, C-4); 55,6 (d, $^1\text{J} = 127$, C-3); 52,2 (q, $^1\text{J} = 148$, COOCH_3); 51,4 (d, $^1\text{J} = 180$, C-8); 43,9 (t, $^1\text{J} = 128$, C-6); 36,4 (d, $^1\text{J} = 144$, C-10); 36,1 (t, $^1\text{J} = 130$, C-2); 33,3 (d, $^1\text{J} = 134$, C-9); 32,2 (d, $^1\text{J} = 139$, C-1); 30,5 (t, $^1\text{J} = 127$, C-12); 21,2 (q, $^1\text{J} = 129$, O=CCH_3).

$^1\text{H-NMR}$ (161): 4,71 (d, $^3\text{J} = 11$, 1H, OH); 4,34 (m, na schudden met D_2O : dd, $^3\text{J} = 5,5$, $^3\text{J} = 3$, 1H, H-7); 4,18-3,76 (m, 5H, H-11, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 3,31 (bd, $^3\text{J} = 4$, 1H, H-9); 3,01 (bdd, $^3\text{J} = 4,5$, $^3\text{J} = 4,5$, 1H, H-10); 2,94 (d, $^3\text{J} = 5$, 1H, OH); 2,74-1,66 (m, 8H, H-1, H-2, H-3, H-6, H-8, H-12-*exo*); 1,29-0,96 (m, 1H, H-12-*endo*).

IR (161): 3530 en 3455 (OH); 1730 (C=O).

$^{13}\text{C-NMR}$ (161): 174,8 (s, COOCH_3); 107,4 (s, C-5); 77,0 (d, $^1\text{J} = 147$, C-11); 67,8 (s, C-4); 67,2 (d, $^1\text{J} = 143$, C-7); 65,9 en 65,8 (2 x t, $^1\text{J} = 151$, $^1\text{J} = 150$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 56,1 (d, $^1\text{J} = 128$, C-3); 54,2 (d, $^1\text{J} = 174$, C-8); 52,1 (q, $^1\text{J} = 148$, COOCH_3); 44,0 (t, $^1\text{J} = 130$, C-6); 36,9 (d en t, $^1\text{J} = 143$ resp. $^1\text{J} = 132$, C-10 resp. C-2); 34,6 (d, $^1\text{J} = 136$, C-9); 33,0 (d, $^1\text{J} = 134$, C-1); 30,2 (t, $^1\text{J} = 127$, C-12).

Berekend voor $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_7$ (326,34) C: 58,88%; H: 6,80%;
gevonden C: 58,84%; H: 6,74%.

Methyl-3,4-epoxy-5,5-ethyleendioxy-*endo*-11-hydroxy-7-(2-tetrahydro-pyranyloxy)tricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodecaan-8-carboxylaat (172)

Aan een oplossing van 377,5 mg (1,16 mmol) 161 in 8,15 ml dichloormethaan werd 102,5 mg (1,22 mmol) DHP en 5,8 mg *p*-tolueensulfonzuur toegevoegd. Het reactiemengsel werd geroerd bij kamertemperatuur gedurende 18 uur. Vervolgens werd gewassen met een ijsskoude verzadigde NaHSO_3 -oplossing, een verzadigde NaHCO_3 -oplossing en tenslotte met een verzadigde NaCl -oplossing. De organische fase werd gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep (geprogrammeerde elutie; gestart werd met 25% ethylacetaat/petroleumether 60-80°C, vervolgens elutie met 40% ethylacetaat/petroleumether 60-80°C). Verkregen werd 62,6 mg 172 als een kleurloos schuim (13%), 212,4 mg van een mengsel van 171 en 172 (44,4%) en 74,6 mg 161 (19,7%).

$^1\text{H-NMR}$ (172): 4,81 (bs, 1H, OCHO); 4,72 (d, $^3\text{J} = 11$, 1H, OH); 4,26 (bdd, $^3\text{J} = 5$, $^3\text{J} = 3$, 1H, H-7); 4,12-3,74 (m, 5H, H-11, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,76-3,40 (breed signaal, 2H, H-6-THP); 3,69 (s, 3H, OCH_3); 3,32 (bd, $^3\text{J} = 4$, 1H, H-9); 3,02 (bdd, $^3\text{J} = 4,5$, $^3\text{J} = 4,5$, 1H, H-10); 2,85-2,23 (m, 5H, H-1, H-3, H-6, H-8); 2,19-1,34 (m, 9H, H-2, H-12-*exo*, H-3-, H-4- en H-5-THP); 0,91 (bdd, $^2\text{J} = 15$, $^3\text{J} = 4,5$, 1H, H-12-*endo*).

De evidentie voor 171 in het mengsel blijkt uit het $^1\text{H-NMR}$ -spectrum, waarin de volgende absorpties kunnen worden toegeschreven aan 171; 4,67 (d, $^3\text{J} = 11$, OH); 4,61 (breed signaal, OCHO); 4,24 (bt, $^3\text{J} = 6$, H-7); 3,68 (s, OCH_3).

Methyl-3,4-epoxy-5,5-ethyleendioxy-11-oxo-7-(2-tetrahydropyranyloxy)-tricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodecaan-8-carboxylaat (174)

Aan een oplossing van 62,6 mg (0,152 mmol) 172 in 1,5 ml benzeen w.v. en 1,5 ml DMSO w.v. werd 94 mg (0,456 mmol) DCC en 14,7 mg (0,076 mmol) pyridiniumtrifluoracetaat toegevoegd. Na 66 uur roeren bij kamertemperatuur en 16 uur bij 40°C was de oxydatie volledig. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd verdund met ethylacetaat en het reactiemengsel 3 maal gewassen met water. De verzamelde waterlagen werden 2 maal geëxtraheerd met ethylacetaat en tenslotte werd de totale organische fase 1 maal gewassen met water, gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 21,5 mg 174 als een kleurloze kristallijne stof (34,5%; tijdens het verwarmen verandert de kristalvorm enkele malen; de uiteindelijk verkregen kristallen smelten bij 218-224°C).

$^1\text{H-NMR}$: 4,83 (bs, 1H, OCHO); 4,50 (dd, $^3\text{J} = 4,5$, $^3\text{J} = 2$, 1H, H-7); 4,18-3,76 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,75 (s, 3H, OCH_3); 3,59-3,18 (m, 3H, H-9, H-6-THP); 3,08-2,46 (m, 4H, H-3, H-6, H-10); 2,41-1,37 (bm, 11H, H-1, H-2, H-8, H-12-*exo*, H-3-, H-4- en H-5-THP); 1,26 (dd, $^2\text{J} = 9$, $^3\text{J} = 3,5$, 1H, H-12-*endo*).

IR: 1756 (C=O, keton); 1737 (C=O, ester).

Methyl-8-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3,4-epoxy-5,5-ethyleendioxy-endo-11-hydroxy-7-oxotricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodecaan-8-carboxylaat (177)

Aan een oplossing van 13 mg kalium-*tert*-butoxide in 600 μl *tert*-butylalcohol w.v. werd een oplossing van 188 mg (0,58 mmol) 149 in

4 ml DME w.v. toegevoegd. Na afkoelen in een waterbad tot ca. 15°C werd 225,5 µl benzylacrylaat toegevoegd. Vervolgens werd opgewarmd tot kamertemperatuur en geroerd gedurende 19 uur. Het reactiemengsel werd verdund met ethylacetaat en gewassen met een verzadigde NaHCO₃-oplossing. De waterlaag werd 1 maal geëxtraheerd met ethylacetaat en de verzamelde ethylacetaatlagen werden gewassen met een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 163,6 mg **177** als een kleurloos schuim (58%).

¹H-NMR: 7,39 (s, 5H, fenytring); 5,16 (s, 2H, φCH₂); 4,41 (d, ³J = 11, 1H, OH); 4,17-3,76 (m, 5H, H-11, OCH₂CH₂O); 3,65 (s, 3H, OCH₃); 3,10 (AB, δ_A = 3,29, δ_B = 2,91, J_{AB} = 14,5, 2H, H-6); 3,18-2,75 (m, 2H, H-9, H-10); 2,75-1,93 (m, 8H, H-1, H-2, H-3, CH₂CH₂-COOCH₂φ); 1,87-1,57 (m, 1H, H-12-*exo*); 1,40-1,09 (m, 1H, H-12-*endo*).

Methyl-*endo*-11-benzoyloxy-8-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3,4-epoxy-5,5-ethyleendioxy-7-oxotricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodecaan-8-carboxylaat (178).

Aan een ijsgekoelde oplossing van 72,3 mg (0,15 mmol) **177** in 1,5 ml pyridine werd 63,2 mg (0,45 mmol) benzoylchloride toegevoegd. Vervolgens werd opgewarmd tot 5°C en geroerd gedurende 14 uur. Aan het reactiemengsel werd 1,6 ml water toegevoegd en geroerd bij 5-15°C gedurende 2½ uur. Na afkoelen tot 0°C werd het reactiemengsel aangezuurd met ijskoud 1 N citroenzuur. De waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd met ethylacetaat. De verzamelde ethylacetaatlagen werden gewassen met een verzadigde NaHCO₃-oplossing en een verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 81,8 mg **178** als een kleurloos schuim (92%).

¹H-NMR: 8,10 (m, 2H, fenytring van benzoatester); 7,47 (m, 3H, fenytring van benzoatester); 7,38 (s, 5H, fenytring van benzylester); 5,17 (s, 2H, φCH₂); 4,97 (dd, ³J = 4, ³J = 4, 1H, H-11); 3,97-3,82 (m, 4H, OCH₂CH₂O); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 3,12 (AB, δ_A = 3,30, δ_B = 2,94, J_{AB} = 15, 2H, H-6); 3,32 (bdd, ³J = 4, ³J = 4, 1H, H-10); 2,97 (bd, ³J = 4,5, 1H, H-9); 2,81-2,14 (m, 8H, H-1, H-2, H-3, CH₂CH₂-COOCH₂φ); 1,87-1,50 (m, 1H, H-12-*exo*); 1,48-1,16 (m, 1H, H-12-*endo*).

Methyl-*endo*-11-benzoyloxy-8-(2-carboxyethyl)-3,4-epoxy-5,5-ethyleendioxy-7-oxotricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodecaan-8-carboxylaat (179)

Aan een suspensie van 17,5 mg Pd/C 10% (geactiveerd met waterstof; 1 atm.) in 680 µl ethylacetaat werd toegevoegd een oplossing van

159.1 mg (0,27 mmol) **178** in 1360 μ l ethylacetaat. Na 2 uur roeren onder waterstof was ruim 6 ml waterstof opgenomen (theoretisch 6,05 ml). Het reactiemengsel werd gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 125,4 mg **179** als een kleurloze kristallijne stof (93%; smeltpunt 215-223°C). Zuiver volgens TLC (SiO_2 , ethylacetaat).

$^1\text{H-NMR}$: 9,23 (breed signaal, 1H, COOH); 8,11 (m, 2H, fenyling van benzoatester); 7,62-7,33 (m, 3H, fenyling van benzoatester); 4,99 (dd, $^3J = 4$, $^3J = 4$, 1H, H-11); 4,08-3,76 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,72 (s, 3H, OCH_3); 3,14 (AB, $\delta_A = 3,30$, $\delta_B = 2,97$, $J_{AB} = 15$, 2H, H-6); 3,41-2,93 (m, 2H, H-9, H-10); 2,84-2,15 (m, 8H, H-1, H-2, H-3, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$); 1,91-1,55 (m, 1H, H-12-*exo*); 1,53-1,17 (m, 1H, H-12-*endo*).

Methyl-*endo*-11-benzoyloxy-3,4-epoxy-5,5-ethyleendioxy-8-(4-methoxycarbonyl-3-oxobutyl)-7-oxotricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodecaan-8-carboxylaat (**181**)

Bereiding uit 159 mg **179** (0,32 mmol), analoog aan de synthese van **122** uit **126**. Na chromatografie met behulp van de mini-prep werd **181** verkregen als een kleurloze kristallijne stof in 55% opbrengst (smeltpunt: 56-59°C).

$^1\text{H-NMR}$: 8,10 (m, 2H, fenyling van benzoatester); 7,61-7,32 (m, 3H, fenyling van benzoatester); 4,98 (dd, $^3J = 4$, $^3J = 4$, 1H, H-11); 4,01-3,80 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,12 (AB, $\delta_A = 3,29$, $\delta_B = 2,95$, $J_{AB} = 15$, 2H, H-6); 3,51 (s, 2H, $\text{COCH}_2\text{COOCH}_3$); 3,29 (bdd, $^3J = 4$, $^3J = 4$, 1H, H-10); 3,14-2,18 (m, 9H, H-1, H-2, H-3, H-9, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 1,90-1,53 (m, 1H, H-12-*exo*); 1,51-1,17 (m, 1H, H-12-*endo*).

HOOFDSTUK V

FUNCTIONALISERING VAN DE D-RING: SYNTHESE VAN METHYL-*ENDO*-11-ACETOXY-
-3,4-EPOXY-5,5-ETHYLEENDIOXY-7-OXO-*EXO*-2-(2-TETRAHYDROPYRANYLOXY)TRI-
CYCLO[7.2.1.0^{4,10}]DODECAAN-8-CARBOXYLAAT (183), EEN INTERMEDIAIR
VOOR C₁₉-DITERPEENALKALOÏDEN MET EEN ZUURSTOFFUNCTIE OP C-16

V.1 Inleiding

De meeste C₁₉-diterpeenalkaloïden met een aconitine- of lycocot-
nineskelet (*Fig. I.1*) bezitten op C-16 een methoxy- of hydroxygroep
in de β -configuratie (dwz. *trans* ten opzichte van de N-brug). Slechts
enkele bezitten deze zuurstoffunctie niet. De in hoofdstuk IV beschreven
syntheseroute kan in principe leiden tot deze laatste categorie C₁₉-
diterpeenalkaloïden.

Zoals in *I.4* reeds werd uiteengezet is het in dit proefschrift be-
schreven onderzoek gericht op de synthese van C₁₉-diterpeenalkaloïden
volgens een algemeen bouwprincipe. Dit impliceert, dat vanuit het cen-
trale intermediair 151 ook de opbouw van typen *met* een zuurstoffunctie
op C-16 gerealiseerd zou moeten kunnen worden.

In dit hoofdstuk wordt het onderzoek beschreven naar de verdere
functionalisering van de D-ring, waarin, als belangrijkste stap op weg
naar C₁₉-diterpeenalkaloïden met een zuurstoffunctie op C-16, de ally-
lische oxydatie van 151 (op de met een pijl aangegeven positie in
Fig. V.1) werd bewerkstelligd.

Voor de verdere opbouw van het skelet is het noodzakelijk, dat de α,β -
onverzadigde estergroep in de B-ring wordt omgezet tot een β -keto-ester-
groep. Dit zou gerealiseerd kunnen worden volgens de in hoofdstuk IV be-
schreven weg, die epoxydatie, reductieve ringopening en oxydatie inhoudt.
De door een allylische oxydatie verkregen carbonylgroep moet worden om-
gezet tot een (beschermde) hydroxygroep in de *exo*-configuratie. Dit zou
voor of na de epoxydiestap kunnen worden uitgevoerd. Echter, alleen de
volgorde reductie, epoxydatie en bescherming gaf een bruikbaar resul-
taat en leidde tenslotte tot de synthese van verbinding 183, waarmee
aansluiting werd verkregen met het in hoofdstuk IV beschreven werk, dat

resulteerde in de opbouw van de A-ring vanuit β -keto-ester 149.

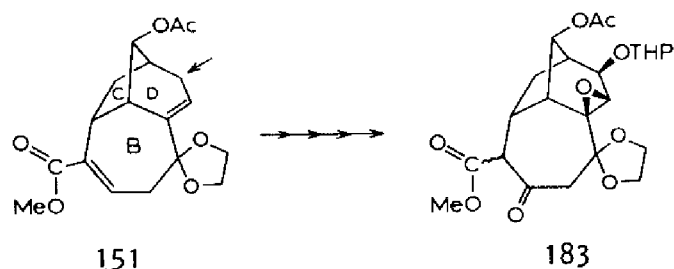
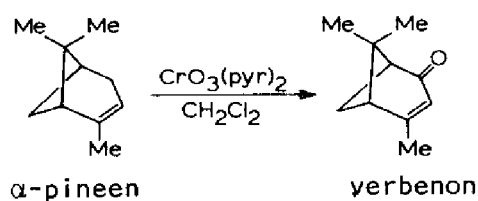


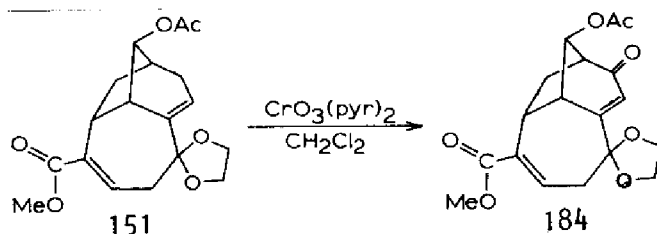
Fig. V.1

V.2 Invoering van een carbonylgroep in de D-ring door allylische oxydatie; epoxydatie van de dubbele binding in de D-ring van 184

In de literatuur zijn diverse methoden beschreven voor de oxydatie van een olefine tot een α,β -onverzadigd keton. Toepassing van dit reactietype op het tricyclisch ringsysteem biedt de mogelijkheid het C-2 koolstofatoom (*i.e.* C-16 in C_{19} -diterpeenalkaloiden) in de D-ring te voorzien van een carbonylgroep. Een aantal methoden zoals de reactie met SeO_2 en *tert*-butylhydroperoxide¹²⁰, NBS in dioxaan/water in aanwezigheid van $CaCO_3$ en bestraling met zichtbaar licht (xenonlamp)¹²¹, pyridiniumdichromaat in DMF³⁶ en $CrO_3(pyridine)_2$ in dichloormethaan^{122,123,124} werden getest in een eenvoudig modelsysteem. Bij dit modelonderzoek leidde alleen de laatstgenoemde methode tot het gewenste oxydatieproduct (α -pineen \rightarrow verbenon).



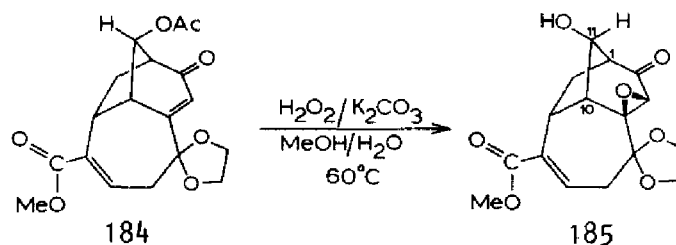
Reactie van de tricyclische verbinding 151 met $CrO_3(pyridine)_2$ in dichloormethaan gaf na kolomchromatografie in 48,5% opbrengst het gewenste allyloxidatieproduct 184.



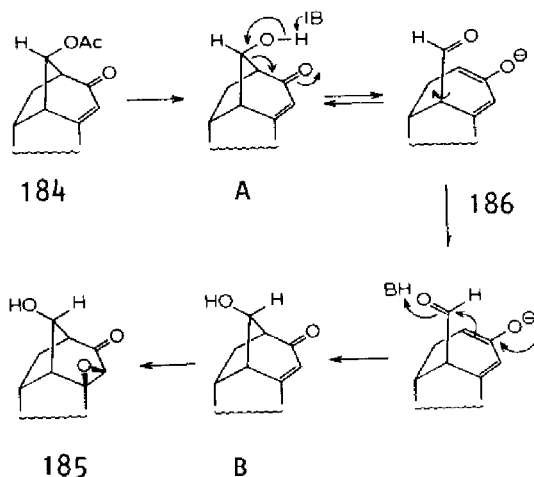
In C₁₉-diterpeenalkaloiden is de zuurstoffunctie op C-16 aanwezig in de vorm van een β -methoxy- of β -hydroxygroep. Een poging tot reductie van de carbonylgroep in 184 tot de hydroxygroep met behulp van NaBH₄ in isopropylalcohol bij kamertemperatuur gaf een skala van produkten, die niet nader werden geïdentificeerd. Ook de reactie met kaliumtriisopropoxyboriumhydride in THF^{125,126} leverde niet de gewenste alcohol op. Een van de verkregen produkten was waarschijnlijk een enol-ether, ontstaan door ringopening van de dioxolaangroep na protonabstractie van C-6 (zie ook III.2.3). Gezien deze problemen en in de verwachting, dat de carbonylgroep na verzadiging van de dubbele binding gemakkelijker te reduceren zou zijn, werd besloten de carbonylgroep eerst na de beoogde epoxydatiereactie om te zetten tot een (beschermde) hydroxygroep.

Epoxydatie van de geconjugeerde dubbele binding in de D-ring van 184 kan niet zonder meer worden bewerkstelligd met een perzuur zoals in verbinding 151 (IV.2), omdat Bayer-Villiger-oxydatie in dit geval veel sneller verloopt. De meest gebruikte methode voor de epoxydatie van α,β -onverzadigde ketonen is de reactie met H₂O₂ in basisch milieu^{127,128,129}. Onder deze omstandigheden kunnen echter estergroepen worden gehydrolyseerd. Dit bleek inderdaad het geval te zijn bij toepassing van deze reactie op 184.

Epoxydatie van 184 met 4 equivalenten H₂O₂ en 2 equivalenten K₂CO₃ in een mengsel van 80% methanol/water bij 60°C gaf na kolomchromatografie in 31% opbrengst het mono-epoxide 185. Uit het ¹H-NMR-spectrum bleek, dat niet alleen de acetoxagroep op C-11 was verdwenen, maar dat bovendien epimerisatie van de op C-11 ontstane hydroxygroep was opgetreden. Bij $\delta = 4,56$ ppm werd een breed singulet voor H-11 aangetroffen. Uit beschouwing van een molecuulmodel blijkt, dat de diëdrische hoeken tussen H-11-*endo* en H-1 en H-11-*endo* en H-10 beide ca. 90° bedragen, zodat een koppelingsconstante van ongeveer nul wordt verwacht. Bij een *exo*-stand van H-11 blijken de hoeken 30°-40° te zijn, wat in tot nu toe beschreven tricyclische verbindingen (bijv. 184) resulteerde in een dubbel dublet met koppelingsconstanten van 4-6 Hz.



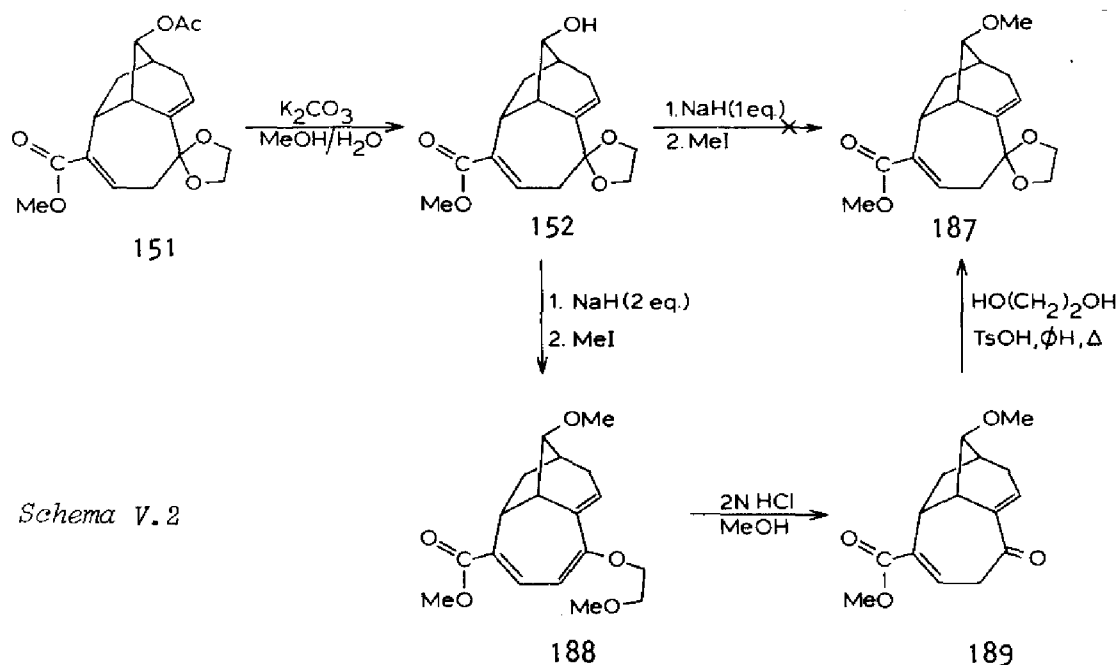
De epimerisatie van de hydroxygroep op C-11 kan verklaard worden door aan te nemen, dat onder basische reactieomstandigheden, na hydrolyse van de acetoxygroep tot A, een retro-aldolreactie optreedt, waarbij aldehyd 186 wordt gevormd (Schema V.1). Na een rotatie van de aldehydgroep kan vervolgens een aldolcondensatie optreden, die dan via B leidt tot het geëpimeriseerde produkt 185. In het reactiemengsel werd uitsluitend 185 aangetroffen, hetgeen betekent, dat de *exo*-configuratie van de hydroxygroep op C-11 stabiel is dan de *endo*-configuratie (de epimerisatie is in principe reversibel). De lage opbrengst van de reactie kan verklaard worden door de vorming van het intermediaire aldehyd 186, dat aanleiding kan geven tot nevenreacties. Dit bleek ook uit de hydrolyse van de acetoxygroep in 184 met K_2CO_3 in methanol/water bij 25°C , die in 90% opbrengst voornamelijk het *endo*-produkt A gaf, terwijl uit dezelfde reactie, maar nu uitgevoerd bij 60°C , slechts 34% opbrengst verkregen werd van het geëpimeriseerde produkt B.



Schema V.1

Om de epimerisatie van de OH-groep op C-11 en de lage opbrengst bij de basische epoxydatie van 184 te voorkomen, werd besloten de acetoxygroep te vervangen door een (base stabiele) methylethergroep.

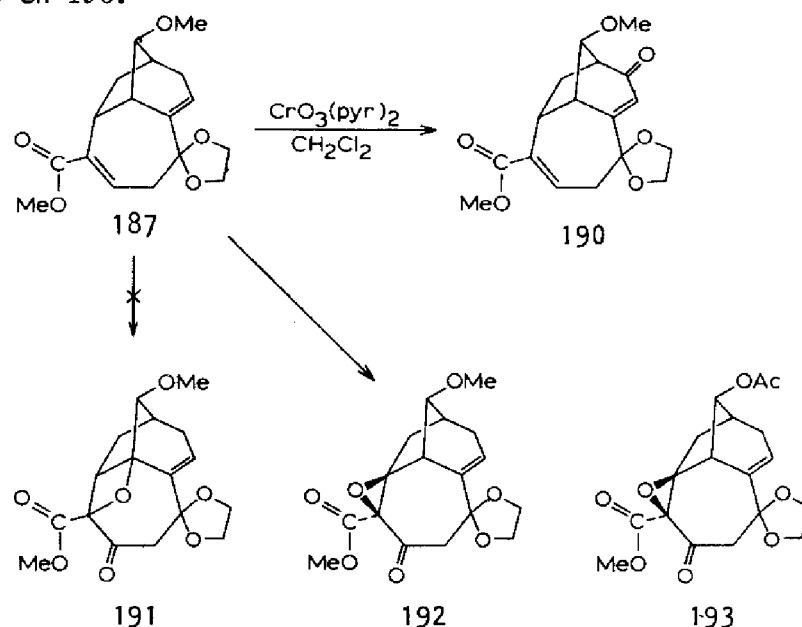
Verzeping van de acetoxygroep werd bewerkstelligd door 151 te roeren met K_2CO_3 in een methanol/water-mengsel, waarbij *endo*-alcohol 152 werd verkregen (Schema V.2). Reactie van 152 met 1 equivalent NaH in THF, gevolgd door MeI gaf echter niet de gewenste methylether 187. In het reactiemengsel werd onder andere de dimethylether 188 aangetroffen, die mogelijk ontstaan is door protonabstractie van C-6, gevolgd door een ringopening van de dioxolaangroep en methylering van de gevormde hydroxygroep (zie ook III.2.3). Verbinding 188 kon als hoofdprodukt worden verkregen door 152 te laten reageren met 2 equivalenten NaH en een overmaat MeI. Hydrolyse van het ruwe reactiemengsel met 2 N zoutzuur in methanol gaf het keton 189, dat direct door reactie met ethyleenglycol in benzeen in aanwezigheid van *p*-tolueensulfonzuur tot de gewenste methylether 187 werd omgezet.



Schema V.2

Reactie van verbinding 187 met $CrO_3(pyridine)_2$ in dichloormethaan gaf na kolomchromatografie het oxydatieprodukt 190 in slechts 25% opbrengst (Schema V.3). In het reactiemengsel werd in ca. 15% opbrengst een bijproduct gevonden, waaraan aanvankelijk, op grond van spectroscopische gegevens (1H - en ^{13}C -NMR, IR en massaspectrometrie), de structuur 191 werd toegekend. Uit een röntgendiffractie-analyse van een kristal van deze verbinding bleek echter, dat niet 191 maar 192 de juiste structuur is. Een nader onderzoek van het reactiemengsel, verkregen

na oxydatie van de acetoxyverbinding 151 met $\text{CrO}_3(\text{pyridine})_2$, toonde aan, dat ook hier in ca. 15% de overeenkomstige verbinding 193 was gevormd. Hieruit blijkt, dat de aard van de bescherming van de hydroxygroep op C-11 niet van invloed is op de vorming van de epoxydatieproducten 192 en 193.



Schema V.3

De röntgendiffractie-analyse van 192 werd uitgevoerd door Dr. A.L. Spek van het laboratorium voor kristal- en structuurchemie van de Rijksuniversiteit te Utrecht. Kristallen van verbinding 192 zijn monoklien, ruimtgroep C2/C met 8 moleculen per eenheidscel met de volgende dimensies: $a = 15,056(9)$, $b = 6,884(4)$ en $c = 30,557(9)$ Å. Het volume bedraagt $3158,6(9)$ Å³ en de soortelijke massa werd berekend op $1,33(0)$ g/cm³.

De ruimtelijke structuur is weergegeven in Fig. V.2.

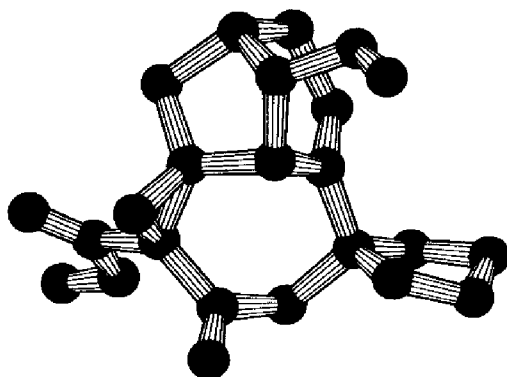


Fig. V.2

In de reactiemengsels van de allylische oxydatiereactie van 151 en 187 met $\text{CrO}_3(\text{pyridine})_2$ werden behalve de al beschreven verbindingen geen andere oxydatieprodukten gevonden. Oxydatie van C-6 en C-10, al dan niet in combinatie met oxydatie van C-2 werd niet waargenomen. De vorming van het epoxide in de B-ring op C-8 en C-9 (in 192 en 193) zou in principe gebruikt kunnen worden voor de synthese van C_{19} -diterpeenalkaloïden met een zuurstoffunctie op C-10, zoals het relatief eenvoudige alkaloïde *karakolidine* (Fig. V.3).

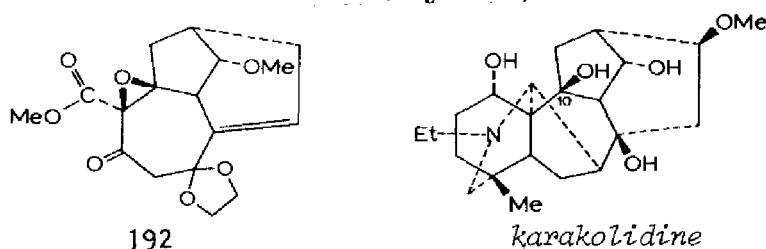
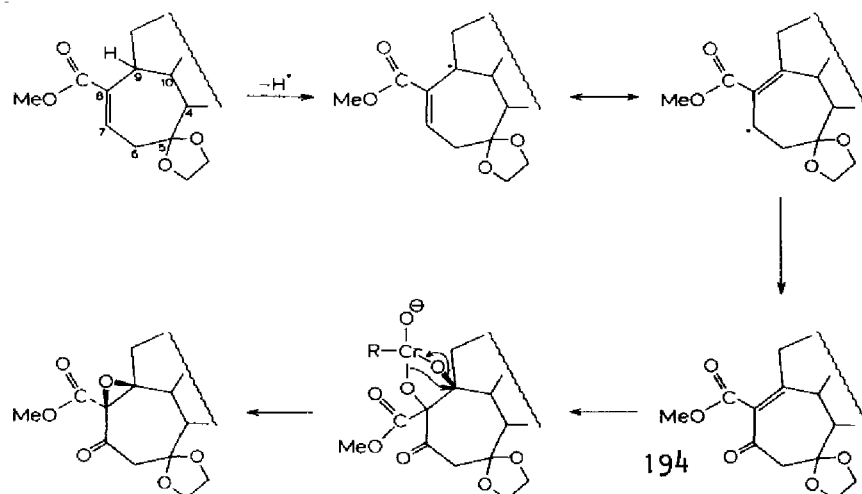


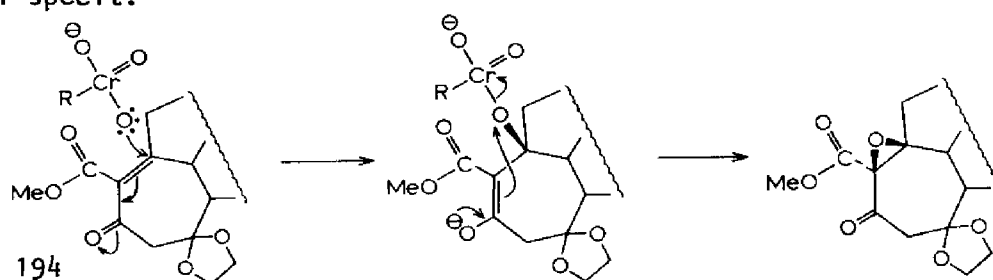
Fig. V.3

De vorming van epoxy-ketonen tijdens de oxydatie van alkenen met chroom(VI)reagentia is een bekend verschijnsel¹³⁰. Op grond van het in de literatuur voorgestelde mechanisme voor een allylische oxydatie en epoxydatie van olefinen door chroom(VI)reagentia¹³⁰, zou men de vorming van 192 (en 193) kunnen rationaliseren zoals in *Schema V.4* is weergegeven. De eerste stap is een waterstof- (of hydride-)abstractie van C-9, waarbij een allylradicaal (of allylkation) ontstaat. Oxydatie van C-7 leidt dan tot β -keto-ester 194. De in de B-ring van verbinding 194 aanwezige dubbele binding kan vervolgens door het chroom(IV)reagens worden geëpoxydeerd tot het epoxy-keton 192 (of 193).



Schema V.4

De epoxydatie van β -keto-ester 194 zou in dit geval ook kunnen worden voorgesteld door het in *Schema V.5* weergegeven mechanisme, waarin de door een allylische oxydatie gevormde carbonylgroep een belangrijke rol speelt.



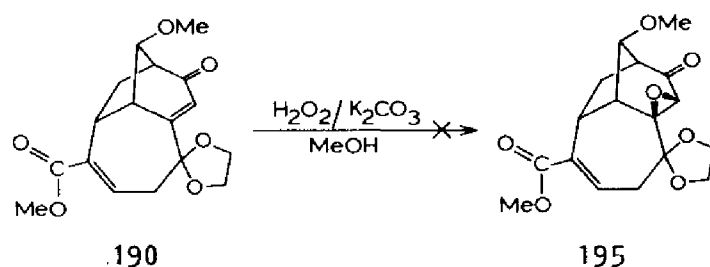
Schema V.5

De produkten en de verhouding van de produkten worden bij de allylische oxydatie bepaald door een aantal factoren zoals de sterische bereikbaarheid van het te abstraheren waterstofatoom, de relatieve energie van het allylisch intermediair en sterische en elektronische factoren tijdens de overdracht van zuurstof. Uit experimenteel onderzoek¹²² is gebleken, dat een niet resonantiegestabiliseerd allylisch tertiair waterstofatoom op een bruggehoofdpositie bij voorkeur niet wordt geabstraheerd. Dit verklaart het ontbreken van produkten, die ontstaan na een waterstofabstractie van C-10. De beide waterstofatomen op C-6 ondervinden een sterische hindering van de di-oxolaangroep op C-5, wat de waterstofabstractie ongunstig maakt. Onduidelijk blijft echter, waarom er geen produkten zijn aangetroffen met een epoxygroep in de D-ring, al dan niet in combinatie met een keto-epoxygroep in de B-ring.

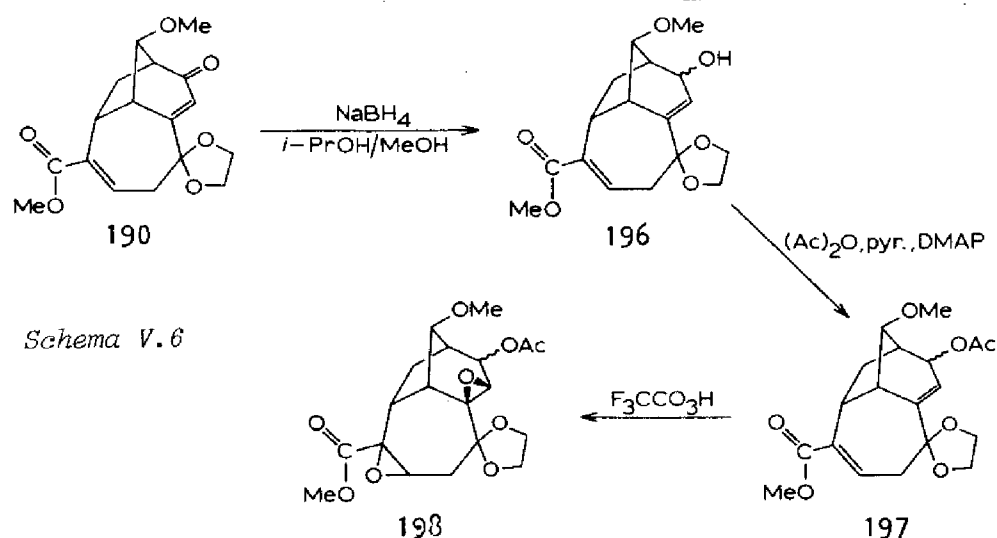
V.3 Synthese van methyl-endo-11-acetoxy-3,4-epoxy-5,5-ethyleen-dioxy-7-oxo-exo-2-(2-tetrahydropyranyloxy) tricyclo[7.2.1.0^{4,10}]-dodecaan-8-carboxylaet (183)

Een basische epoxydatie van verbinding 190 kan, omdat de hydroxygroep op C-11 nu is vastgelegd als methylether, zonder gevaar van epimerisatie worden uitgevoerd. Echter, reactie van 190 met H_2O_2 en K_2CO_3 in methanol gaf niet het gewenste mono-epoxide 195, maar na opwerken van het reactiemengsel werd alleen de uitgangsstof 190 geïsoleerd. Een mogelijke verklaring is sterische hindering door de methylethergroep

op C-11, die een (reversibele) additie van HOO^\ominus als eerste reactiestap ongunstig maakt.



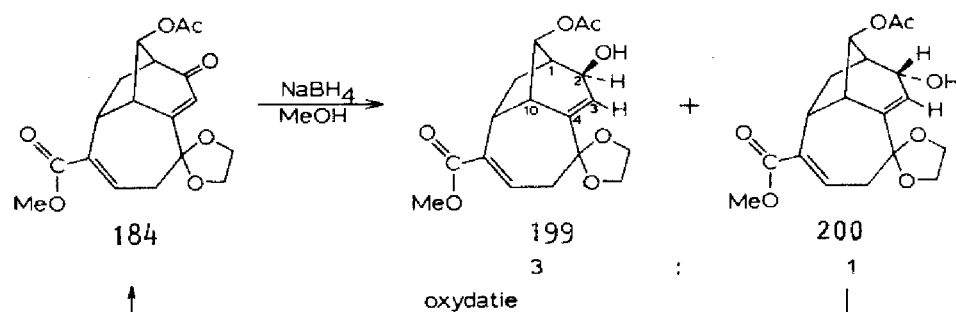
Nu de basische epoxydatie van 190 niet blijkt te verlopen, zal de carbonylgroep van 190 toch eerst gereduceerd moeten worden om epoxydatie met een perzuur mogelijk te maken. Een eerste poging om deze reductie tot stand te brengen met NaBH_4 in isopropylalcohol bij 0°C had geen resultaat. Door toevoeging van methanol aan het reactiemengsel kon de gewenste reductie echter toch worden bewerkstelligd. Het verkregen produkt werd met behulp van het ^1H -NMR-spectrum geïdentificeerd als alcohol 196 (Schema V.6); de stereochemie van de hydroxygroep werd niet vastgesteld, maar wel bleek, dat er een eenduidig produkt was gevormd (op grond van de ^1H -NMR-spectra van de reductieprodukten van 184 bezit de hydroxygroep in 196 waarschijnlijk de gewenste *exo*-configuratie). Vervolgens werd de gevormde hydroxygroep in 73% opbrengst omgezet tot de acetoxyverbinding 197. Epoxydatie van 197 met peroxytrifluorazijnzuur gaf vrijwel kwantitatief het diëpoxide 198. Evenals bij de epoxydatie van 151 met peroxytrifluorazijnzuur (IV.2) werd waarschijnlijk ook nu slechts één isomeer gevormd.



Schema V.6

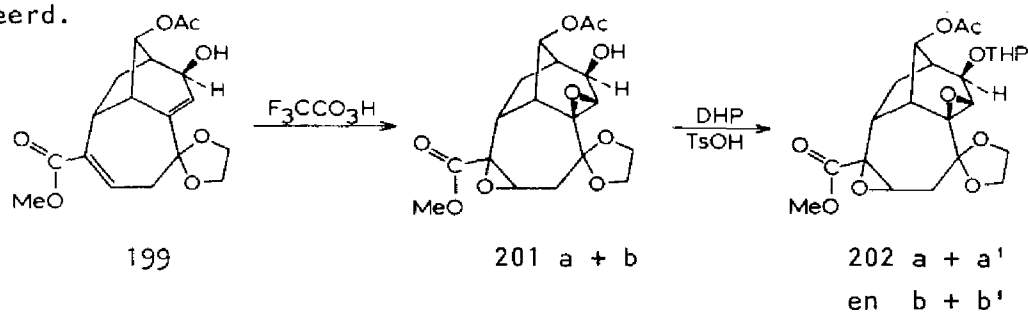
De omweg, die moest worden afgelegd om vanuit 151 te komen tot 187, alsmede de zeer lage opbrengst van de allyl-oxydatiestap tot verbinding 190 met een overall opbrengst vanaf 151 van ca. 11%, maakte deze route weinig aantrekkelijk. Daarom werd besloten de boven beschreven resultaten met 190 (reductie met NaBH_4 in methanol en epoxydatie met een perzuur) toe te passen op verbinding 184, die, vergeleken met 190, in een ruim 4 maal hogere opbrengst uit 151 kan worden verkregen.

Reductie van 184 met NaBH_4 in methanol gaf, in tegenstelling tot de eerder vermelde pogingen, een mengsel van beide isomere alcoholen 199 en 200 in 74% opbrengst in een verhouding van 3:1 (Schema V.7). Uit het ^1H -NMR-spectrum en beschouwing van molecuulmodellen kon, op grond van de waargenomen koppelingsconstanten tussen H-2 en H-3, worden afgeleid, dat de hydroxygroep van de in overmaat gevormde isomeer 199 zich in de (gewenste) *exo*-positie moet bevinden. Uit het model blijkt namelijk, dat de diëdrische hoek tussen H-3 en H-2-*exo* groter is dan de hoek tussen H-3 en H-2-*endo* (een verschil van ca. 10°). In het ^1H -NMR-spectrum van de in overmaat gevormde isomeer 199 werd voor H-3 een dubbel dublet met een $^3J(\text{H-2}, \text{H-3}) = 4,5$ en $^5J(\text{H-3}, \text{H-6-endo}) = 1,2$ Hz gevonden, terwijl in het spectrum van isomeer 200 voor H-3 een dubbel dublet met $^3J(\text{H-2}, \text{H-3}) = 5J(\text{H-3}, \text{H-6-endo}) = 1,9$ Hz werd aangetroffen. Dit betekent, dat isomeer 199 met $^3J = 4,5$ Hz de kleinste hoek tussen H-3 en H-2 moet hebben; dus heeft volgens het molecuulmodel H-2 de *endo*-stand. De hydroxygroep staat dan *exo*, zoals het geval is bij alle C_{19} -diterpeenalkaloiden met een zuurstoffunctie op C-16. Voor de verdere synthese is isomeer 200 niet bruikbaar, maar zou desgewenst door een oxydatie weer kunnen worden omgezet tot verbinding 184.



Schema V.7

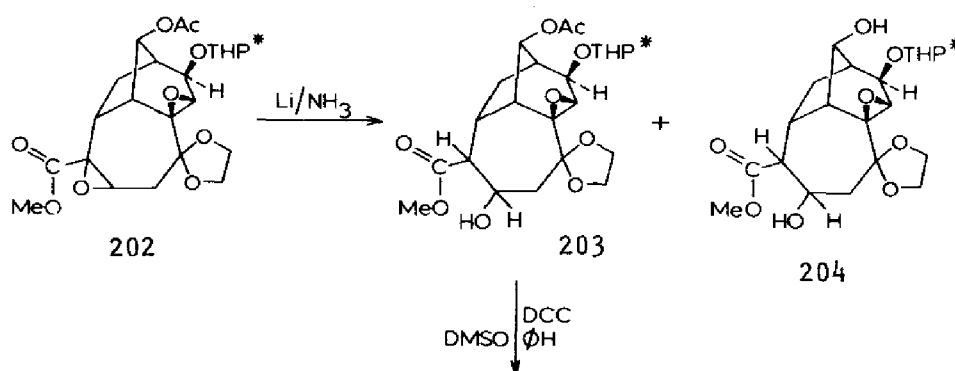
Epoxydatie van alcohol **199** met peroxytrifluorazijnzuur gaf vrijwel kwantitatief het diëpoxide **201** (Schema V.8). Op grond van het ^1H -NMR-spectrum van **201** werd aanvankelijk de conclusie getrokken, dat er slechts één isomeer was gevormd (één singulet voor zowel de methyl-estergroep alsook de acetoxygroep). De hydroxygroep in de D-ring werd vervolgens beschermd als THP-ether tot verbinding **202**. Na kolomchromatografie werden twee fracties verkregen in een verhouding van 3:1. De ^1H -NMR-spectra van beide verbindingen vertoonden een grote gelijkenis en tevens bleek, dat de diastereoisomere THP-ethers in de twee fracties in verschillende verhoudingen, te weten 2:3 resp. 1:3, aanwezig waren. Hieruit werd de conclusie getrokken, dat de epoxydatie van **199** niet stereospecifiek was verlopen zoals het geval was bij de epoxydatie van **151** met peroxytrifluorazijnzuur (IV.2). Dit wordt wellicht veroorzaakt door de *exo*-hydroxygroep op C-2, die mogelijk een verkleining van het energieverschil tussen de beide mogelijke conformaties tot gevolg heeft (zie **151**, Fig. IV.1). Bij de reactietemperatuur van 40°C kunnen de beide conformeren van **199** in aanmerkelijke mate aanwezig zijn, waardoor bij de epoxydatie een mengsel van *endo*- en *exo*-isomeren van het 7,8-epoxide kan ontstaan. Opvallend is ook, dat de snelheid van epoxydatie van de B-ring in **199** kleiner is dan in **151**; in deze laatste verbinding worden beide dubbele bindingen even snel geëpoxydeerd.



Schema V.8

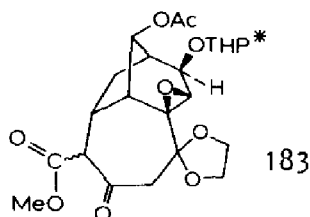
De omzetting van de epoxy-estergroep in de B-ring tot de β -hydroxy-estergroep werd bewerkstelligd met lithium in vloeibare ammoniak door de in hoofdstuk IV beschreven "5 seconden" methode. Op deze wijze gaf de reductieve ringopening van de epoxygroep in **202** (gebruikt werd de in overmaat gevormde isomeer **202 a + a'**; voor de verdere synthese is de configuratie van de epoxygroep echter niet van belang) een mengsel van uitgangsstof **202**, mono-alcohol **203** en dialcohol **204** in een verhouding van

1:3:2,5 (*Schema V.9*). De opbrengst van 203 en 204 samen na kolomchromatografie bedroeg 75-80%, berekend op omgezet uitgangsmateriaal (de opbrengst is gebaseerd op het resultaat van één experiment, dat werd uitgevoerd met 84,5 mg (0,18 mmol) diëpoxyde 202. De gevormde hydroxy-ester 203 werd tenslotte geoxydeerd tot β -keto-ester 183 met behulp van DCC in DMSO en benzeen in aanwezigheid van pyridiniumtrifluoracetaat. Tijdens de chromatografische zuivering wordt, evenals bij β -keto-ester 149 (IV.4) onder invloed van silicagel via het keto-enolevenwicht een mengsel van beide isomere β -keto-esters gevormd. Vóór de chromatografie echter was 183 een eenduidige verbinding volgens $^1\text{H-NMR}$. Hieruit kan worden geconcludeerd, dat ook de β -hydroxy-ester 203 eenduidig moet zijn geweest en dat de twee fracties, verkregen na chromatografie van 202, inderdaad de 7,8-isomere epoxiden zijn.



Schema V.9

* Mengsel van twee isomere THP-ethers



De synthese van β -keto-ester 183 geeft aansluiting op de in hoofdstuk IV beschreven route voor de aanhechting van de A-ring van het type C₁₉-diterpeenalkaloïden met een zuurstoffunctie op C-3. Nu het mogelijk is gebleken in de D-ring een *exo*-zuurstoffunctie op het toekomstige koolstofatoom C-16 in te voeren en tevens in de B-ring de β -keto-estergroep aan te brengen, is het A/B/C/D-ringsysteem van een grote groep C₁₉-diterpeenalkaloïden in principe synthetisch bereikbaar geworden.

V.4 Experimenteel gedeelte

V.4.1 Algemeen

Zie voor algemene informatie over het experimenteel gedeelte

II.4.1.

V.4.2 Syntheses

Methyl-endo-11-acetoxy-3,4-epoxy-5,5-ethyleendioxy-7-oxo-exo-2- -(2-tetrahydropyranyloxy) tricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodecaan-8-carboxylaat (183)

Aan een oplossing van 17,5 mg (0,037 mmol) **203** in 125 μ l benzeen w.v. en 125 μ l DMSO w.v. werd 24,5 mg (0,12 mmol) DCC en 4,0 mg pyridinium-trifluoracetaat toegevoegd. Vrijwel onmiddellijk werd een neerslag zichtbaar (DCU). Er werd 24 uur geroerd bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd gefiltreerd en nagespoeld met ether en gewassen met water. De waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd met ether en de verzamelde etherlagen 2 maal gewassen met water, gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van een analytische dunnelaagplaat (SiO_2 , ethylacetaat/petroleumether, 1:1). Verkregen werd 13,7 mg **183** als een kleurloos schuim (78,5%).

$^1\text{H-NMR}$ (isomerenmengsel): 4,92 (breed signaal, 0,4 H, OCHO); 4,67 (breed signaal, 1,6 H, OCHO , H-11); 4,19-3,65 (breed signaal, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, H-2, H-8); 3,76 (60%) en 3,69 (40%) (2 x s, samen 3H, OCH_3)*; 3,65-3,36 (breed signaal, 2H, H-6-THP); 3,26-2,12 (bm, 6H, H-1, H-3, H-6, H-9, H-10); 2,05 (bs, 3H, $\text{O}=\text{CCH}_3$); 2,03-0,75 (breed signaal, 8H, H-12; H-3-, H-4-, en H-5-THP).

IR: 1730 ($\text{C}=\text{O}$, breed, methylester- en acetoxygroep en keton); 1650 ($\text{C}=\text{O}$, methylester enolvorm, zeer zwak).

Massaspectrum: berekend voor $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$: 466,1838;
gevonden: 466,1847; 356 (1,7%); 55 (100%).

*) Voor chromatografie was alleen het signaal bij $\delta = 3,76$ ppm te zien.

Methyl-endo-11-acetoxy-5,5-ethyleendioxy-2-oxotricyclo[7.2.1.0^{4,10}]-
dodeca-3,7-diëen-8-carboxylaat (184) en methyl-endo-11-acetoxy-8,9-
-epoxy-5,5-ethyleendioxy-7-oxotricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodec-3-een-8-
-carboxylaat (193)

Aan een ijsgekoelde, snel geroerde oplossing van 14,0 g (177,2 mmol) pyridine w.v. in 167 ml dichloormethaan w.v. werd 8,37 g (83,7 mmol) CrO₃ toegevoegd. De diep paarsrode oplossing werd 5 minuten geroerd en daarna opgewarmd tot kamertemperatuur. Na nog 10 minuten roeren werd een oplossing van 932 mg (2,79 mmol) **151** in 3 ml dichloormethaan w.v. ineens toegevoegd. Er vormde zich vrijwel direct een teerachtig neerslag. Na 25 uur roeren bij kamertemperatuur werd gedecanteerd en het residu 3 maal gespoeld met dichloormethaan. De verzamelde dichloormethaanlagen werden gewassen met een verzadigde NaHCO₃-oplossing en water, gedroogd op Na₂SO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 249 mg **151** (zie hoofdstuk IV) (26,9%); 327 mg **184** als een kleurloze kristallijne stof (48,4%, berekend op omgezet **151**; smeltpunt na kristalliseren uit methanol: 163-168°C) en 111 mg **193** als een kleurloze kristallijne stof (15,1%, berekend op omgezet **151**; smeltpunt na kristalliseren uit methanol: 137-139°C).

¹H-NMR (**184**): 6,84 (ddd, ³J = 9, ³J = 5, ⁴J = 2, 1H, H-7); 6,17 (d, ⁴J = 1,5, 1H, H-3); 5,17 (dd, ³J = 5, ³J = 4, 1H, H-11); 4,22-3,81 (bm, 4H, OCH₂CH₂O); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 3,62-3,41 (breed signaal, 2H, H-1, H-9); 3,22-2,65 (bm, 3H, H-6-*exo*, H-10, H-12-*exo*); 2,56 (dd, ²J = 15,5, ³J = 9, 1H, H-6-*endo*); 2,00 (s, 3H, O=CCH₃); 1,60-1,20 (m, 1H, H-12-*endo*).

¹³C-NMR (**184**, ontkoppeld): 200,0; 170,1; 167,0; 156,5; 135,9; 133,7; 123,6; 110,3; 78,3; 66,0; 63,5; 51,7; 49,7; 41,3; 40,1; 35,5; 30,8; 20,6.

IR (**184**): 1735 (schouder bij 1710 cm⁻¹ (C=O, acetoxygroep resp. methyl-estergroep); 1687 (C=O, keton); 1637 (C=C, zwak).

Massaspectrum (**184**): berekend voor C₁₈H₂₀O₇: 348,1208;
 gevonden: 348,1224 (11,9%); 261 (100%).

Berekend voor C₁₈H₂₀O₇ (348,34) C: 62,06%; H: 5,79%;
 gevonden C: 61,03%; H: 5,64%.

De elementairanalyse wijkt voor koolstof 1% van de berekende waarde af, kennelijk door een verontreiniging, die niet door kristallisatie was te verwijderen. Dit blijkt alleen uit het smeltgedrag en niet uit het ¹H-NMR-spectrum.

$^1\text{H-NMR}$ (193): 6,03 (breed signaal, 1H, H-3); 5,25 (dd, $^3J = 4,5$, $^3J = 4,5$, 1H, H-11); 4,25-3,82 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,81 (s, 3H, OCH_3); 3,76-3,44 (m, 1H, H-10); 3,20 (AB, $\delta_A = 3,51$, $\delta_B = 2,89$, $J_{AB} = 11,5$, 2H, H-6); 2,82-2,20 (m, 4H, H-1, H-2, H-12-*exo*); 2,02 (s, 3H, $\text{O}=\text{CCH}_3$); 1,75-1,21 (m, 1H, H-12-*endo*).

Massaspectrum (193): berekend voor $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_8$: 364,1157;
gevonden: 364,1166; 364 (100%); 305 (12,4%).

Methyl-3,4-epoxy-5,5-ethyleendioxy-*exo*-11-hydroxy-2-oxotricyclo-
[7.2.1.0^{4,10}]dodec-7-*een*-8-carboxylaat (185)

Aan een oplossing van 66,3 mg (0,19 mmol) 184 in 300 μl 80% methanol/water v.v. werd 53,2 mg (0,38 mmol) K_2CO_3 toegevoegd. Het reactiemengsel werd verwarmd tot 60°C en in 1 uur werd 30,6 μl (0,76 mmol) 70% H_2O_2 toegedruppeld. Na 1½ uur roeren bij 60°C werd afgekoeld tot kamertemperatuur en het reactiemengsel uitgegoten in een verzadigde NaCl -oplossing. De waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd met ethylacetaat en de verzamelde ethylacetaatlagen werden gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 19,2 mg 185 als een kleurloze olie (31%).

$^1\text{H-NMR}$: 6,80 (ddd, $^3J = 7$, $^3J = 6$, $^4J = 1,5$, 1H, H-7); 4,56 (bs, 1H, H-11); 3,96 (breed signaal, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,72 (s, 3H, OCH_3); 3,35 (d, $^4J = 0,5$, 1H, H-3); 3,19 (bd, $^3J = 5,5$, 1H, H-10); 3,08-2,63 (m, 3H, H-1, H-6-*exo*, H-9); 2,47 (dd, $^2J = 16$, $^3J = 7$, 1H, H-6-*endo*); 2,14 (breed signaal, 1H, OH); 1,32-1,04 (m, 2H, H-12).

$^{13}\text{C-NMR}$: 201,9 (s, C-2); 168,0 (s, COOCH_3); 136,4 (s, C-8); 132,3 (d, $^1J = 203$, C-7); 108,3 (s, C-5); 71,6 (d, $^1J = 153$, C-11); 66,2 en 65,8 (2 x t, $^1J = 151$ resp. $^1J = 150$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 65,5 (s, C-4); 56,2 (d, $^1J = 187$, C-3); 54,2 (d, $^1J = 146$, C-1); 51,9 (q, $^1J = 148$, COOCH_3); 43,2 (d, $^1J = 143$, C-10); 37,9 (d, $^1J = 132$, C-9); 35,9 (t, $^1J = 131$, C-6); 33,6 (t, $^1J = 133$, C-12).

IR: 3615 (scherp) en 3500 (breed), beide OH; 1712 ($\text{C}=\text{O}$, ester en keton); 1650 ($\text{C}=\text{C}$).

Methyl-5,5-ethyleendioxy-*endo*-11-methoxytricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodeca-
-3,7-diëen-8-carboxylaat (187)

Bereiding uit 897 mg ongezuiverd 189 (3,4 mmol) en ethyleenglycol, ana-

loog aan de synthese van 151 uit 28. Na kolomchromatografie (mini-prep) werd 598 mg 187 verkregen als een kleurloze kristallijne stof (55%; smeltpunt 111-116°C).

¹H-NMR: 6,79 (ddd, ³J = 9, ³J = 5, ⁴J = 2, 1H, H-7); 5,83 (breed signaal, 1H, H-3); 4,16-3,60 (m, 5H, OCH₂CH₂O, H-11); 3,69 (s, 3H, OCH₃ van methylester); 3,48-2,87 (m, 3H, H-6-*exo*, H-9, H-10); 3,42 (s, 3H, OCH₃) van methylether); 2,78-2,15 (m, 4H, H-1, H-2, H-6-*endo*); 1,95-1,59 (m, 1H, H-12-*exo*); 1,41-1,04 (m, 1H, H-12-*endo*).

Methyl-*endo*-11-methoxy-5-oxotricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodeca-3,7-diën-8-carboxylaat (189)

Aan een tot -78°C afgekoelde suspensie van 350 mg (8,75 mmol) 60% NaH (3 maal gewassen met ether w.v.) werd een oplossing van 1040 mg (3,56 mmol) 152 in 30 ml THF w.v. toegedruppeld en geroerd gedurende 30 minuten. Vervolgens werd opgewarmd tot kamertemperatuur. Na 1 uur roeren werd afgekoeld tot 0°C, waarna een mengsel van 1050 µl MeI en 420 µl HMPT werd toegevoegd en weer opgewarmd tot kamertemperatuur. Na 16 uur roeren werd het reactiemengsel uitgegoten in een verzadigde NaCl-oplossing en de waterlaag 3 maal geëxtraheerd met ethylacetaat. De verzamelde ethylacetaatlagen werden gedroogd op Na₂SO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. [¹H-NMR (188): 5,98 (AB, δ_A = 7,06, δ_B = 4,89, J_{AB} = 8,5, ⁴J(H-7,H-9) = 1, 2H, H-6, H-7); 3,40 (s, 3H, OCH₃ van de methylether); 3,37 (s, 3H, OCH₃ van de methylether). Het indampresidu werd opgelost in 50 ml methanol en hieraan werd 2,14 ml 2 N zoutzuur toegevoegd. Na 24 uur roeren bij kamertemperatuur werd de methanol in vacuüm verwijderd. De resterende waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd met ether. De verzamelde etherlagen werden gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 897 mg 189 als een gele olie (96,1% vanuit 152), zuiver volgens TLC (SiO₂, ethylacetaat/petroleumether 60-80°C, 1:2,5).

¹H-NMR: 6,76 (ddd, ³J = 9,5, ³J = 4, ⁴J = 2, 1H, H-7); 6,57 (m, 1H, H-3); 3,87 (dd, ³J = 6, ³J = 2,5, 1H, H-11); 3,79-3,51 (m, 1H, H-6-*exo*); 3,71 (s, 3H, OCH₃ van methylester); 3,43-3,10 (breed signaal, 2H, H-9, H-10); 3,38 (s, 3H, OCH₃ van methylether); 2,98 (dd, ²J = 14,5, ³J = 9,5 1H, H-6-*endo*); 2,75-2,21 (breed signaal, 3H, H-1, H-2); 2,08-1,71 (m, 1H, H-12-*exo*); 1,49-1,05 (m, 1H, H-12-*endo*).

Methyl-5,5-ethyleendioxy-endo-11-methoxy-2-oxotricyclo[7.2.1.0^{4,10}]-
dodeca-3,7-diën-8-carboxylaat (190) en methyl-8,9-epoxy-5,5-ethyleen-
dioxy-endo-11-methoxy-7-oxotricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodec-3-ëen-8-
-carboxylaat (192)

Bereiding uit 520 mg 187 (1,7 mmol) en CrO₃(pyridine)₂, analoog aan de synthese van 184 en 193 uit 151. Na kolomchromatografie (mini-prep) werd 125 mg 190 verkregen als een kleurloze kristallijne stof (24,7%, berekend op omgezette uitgangsstof; smeltpunt 105-115°C). Daarnaast werd 82 mg 192 geïsoleerd als een kleurloze kristallijne stof (15,4%, berekend op omgezette uitgangsstof); smeltpunt na kristalliseren uit methanol: 166-174°C. Tenslotte werd 97 mg (17%) 187 verkregen.

¹H-NMR (190): 6,82 (ddd, ³J = 8,5, ³J = 6, ⁴J = 1, 1H, H-7); 6,14 (d, ⁴J = 1, 1H, H-3); 4,23-3,81 (m, 5H, OCH₂CH₂O, H-11); 3,71 (s, 3H, OCH₃ van methylester); 3,56-3,34 (breed signaal, 2H, H-1, H-9); 3,34 (s, 3H, OCH₃ van methylether); 3,09-2,86 (m, 2H, H-6-*exo*, H-10); 2,79-2,52 (m, 1H, H-12-*exo*); 2,59 (dd, ²J = 15,5, ³J = 8,5, 1H, H-6-*endo*); 1,46-1,20 (m, 1H, H-12-*endo*).

IR (190, KBr): 1719 (C=O, methylester); 1680 (C=O, keton); 1635 (C=C).

¹H-NMR (192): 6,03 (breed signaal, 1H, H-3); 4,18-3,72 (m, 5H, OCH₂CH₂O, H-11); 3,81 (s, 3H, OCH₃ van methylester); 3,23 (AB, δ_A = 3,54, δ_B = 2,92, J_{AB} = 11,5, 2H, H-6); 3,12 (s, 3H, OCH₃ van methylether); 2,79-2,42 (m, 3H, H-2, H-10); 2,32-1,26 (bm, 3H, H-1, H-12).

IR (192): 1756 (C=O, methylester); 1725 (C=O, keton); 1658 (C=C, zeer zwak).

¹³C-NMR (192): 197,5 (s, C-7); 166,2 (s, COOCH₃); 133,1 (s, C-4); 120,6 (d, ¹J = 162, C-3); 105,8 (s, C-5); 78,5 (d, ¹J = 146, C-11); 73,3 (s, C-8); 65,4 (s, C-9); 64,8 en 64,4 (2 x t, ¹J = 150 resp. ¹J = 150, OCH₂CH₂O); 57,3 (q, ¹J = 144, COOCH₃); 55,0 (t, ¹J = 134, C-6); 53,0 (q, ¹J = 148, OCH₃); 41,7 (d, ¹J = 144, C-10); 34,3 (d, ¹J = 140, C-1); 33,7 (t, ¹J = 131, C-2); 29,1 (t, ¹J = 129, C-12).

Massaspectrum (192): berekend voor C₁₇H₂₀O₇: 336,1209;
gevonden: 336,1193; 336 (100%).

Methyl-5,5-ethyleendioxy-2-hydroxy-endo-11-methoxytricyclo-
[7.2.1.0^{4,10}]dodeca-3,7-diëen-8-carboxylaats (196)

Aan een ijsgekoelde oplossing van 50 mg (0,156 mmol) **190** in 2,5 ml isopropylalcohol w.v. en 750 µl methanol w.v. werd 60 mg NaBH₄ toegevoegd. Vervolgens werd opgewarmd tot kamertemperatuur en na 3 uur roeren werd opnieuw afgekoeld tot 0°C. De overmaat NaBH₄ werd vernietigd met 4 N azijnzuur. Het reactiemengsel werd in vacuüm ingedampt en het residu opgelost in ether. De etheroplossing werd gewassen met verzadigde NaHCO₃-oplossing, water en tenslotte met verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op Na₂SO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Verkregen werd 51 mg **196** als een kleurloze kristallijne stof (100%); smeltpunt na kristalliseren uit diëthylether: 125-130°C.

¹H-NMR: 6,76 (ddd, ³J = 8,5, ³J = 4, ⁴J = 1,5, 1H, H-7); 6,04 (bd, ³J = 3,5, 1H, H-3); 4,20-3,73 (m, 5H, OCH₂CHHO, H-2, H-11); 3,73-3,59 (m, 1H, OCH₂CHHO); 3,68 (s, 3H, OCH₃ van methylester); 3,37 (s, 3H, OCH₃ van methylether); 3,22-2,89 (breed signaal, 2H, H-9, H-6-*exo*); 2,63-2,27 (breed signaal, 3H, H-1, H-6-*endo*, H-10); 1,80-1,36 (breed signaal, 2H, OH, H-12-*exo*); 0,97-0,71 (breed signaal, 1H, H-12-*endo*).

Methyl-2-acetoxy-5,5-ethyleendioxy-endo-11-methoxytricyclo-
[7.2.1.0^{4,10}]dodeca-3,7-diëen-8-carboxylaats (197)

Aan een oplossing van 10,6 mg (32,9 mmol) **196** in 170 µl pyridine w.v. en 170 µl azijnzuuranhydride w.v. werd 1,8 mg N,N-dimethyl-4-aminopyridine toegevoegd. Na 5 uur roeren bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel uitgegoten in water. De waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd met ether, waarna de verzamelde etherlagen werden gewassen met verzadigde NaHCO₃-oplossing en verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van een analytische dunnelaagplaat (SiO₂, ethylacetaat/petroleumether 60-80°C, 4:6). Verkregen werd 8,7 mg **197** als een kleurloze olie (73%).

¹H-NMR: 6,74 (ddd, ³J = 9, ³J = 5, ⁴J = 1,5, 1H, H-7); 5,97 (bd, ³J = 4, 1H, H-3); 4,89 (dd, ³J = 4, ³J = 0,7, 1H, H-2); 4,21-3,88 (m, 4H, OCH₂CHHO, H-11); 3,80-3,61 (m, 1H, OCH₂CHHO); 3,68 (s, 3H, OCH₃ van methylester); 3,37 (s, 3H, OCH₃ van methylether); 3,22-2,85 (breed signaal, 3H, H-6-*exo*, H-9, H-10); 2,71-2,31 (m, 3H, H-1, H-6-*endo*, H-12-*exo*); 2,07 (s, 3H, O=CCH₃); 1,12-0,83 (m, H-12-*endo*).

Methyl-2-acetoxy-3,4,7,8-diëpoxy-5,5-ethyleendioxy-endo-11-methoxy-tricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodecaan-8-carboxylaat (198)

Bereiding uit 8,7 mg 197 (24 μ mol) en peroxytrifluorazijnzuur, analoog aan de synthese van 154 uit 151. Verkregen werd 9,5 mg 198 als een kleurloze kristallijne stof (100%; smeltpunt na kristalliseren uit diëthylether: 170-174°C), zuiver volgens TLC(SiO₂, ethylacetaat/petroleumether 60-80°C, 1:1).

¹H-NMR: 4,90 (breed signaal, 1H, H-2); 4,23-3,24 (bm, 7H, OCH₂CH₂O, H-3, H-7, H-11); 3,72 (s, 3H, OCH₃ van methylester); 3,36 (s, 3H, OCH₃ van methylether); 3,09-2,22 (bm, 6H, H-1, H-6, H-10 en H-12-*exo*), 2,12 (s, 3H, O=CCH₃); 0,86 (breed signaal, 1H, H-12-*endo*).

IR: 1733 (C=O, methylester- en acetoxygroep).

Massaspectrum: berekend voor C₁₉H₂₄O₉: 396,1420;
gevonden: 396,1411 (33,9%); 337 (34,3%); 43 (100%).

Methyl-11-endo-acetoxy-5,5-ethyleendioxy-exo-2-hydroxytricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodeca-3,7-diëen-8-carboxylaat (199)

Aan een ijsgekoelde oplossing van 297 mg (0,85 mmol) 184 in 21 ml methanol w.v. werd ineens 324 mg NaBH₄ toegevoegd. Na 30 minuten roeren bij 0°C werd de overmaat NaBH₄ vernietigd door toedruppelen van 4 N azijnzuur. De waterlaag werd 3 maal geëxtraheerd met ether. De verzamelde etherlagen werden gewassen met verzadigde NaHCO₃-oplossing en verzadigde NaCl-oplossing, gedroogd op MgSO₄, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 167 mg 199 als een kleurloze kristallijne stof (56%; smeltpunt 134-137°C) en 54 mg 200 als een kleurloze kristallijne stof (18%; smeltpunt 126-128°C).

¹H-NMR (250 MHz; 199): 6,76 (ddd, ³J = 9, ³J = 4,7, ⁴J = 1,9, 1H, H-7); 6,04 (dd, ³J = 4,5, ⁵J(H-3, H-6-*endo*) = 1,2, 1H, H-3); 5,10 (dd, ³J = 4,8, ³J = 3,8, 1H, H-11); 4,13-3,91 (m, 3H, OCH₂CHHO); 3,81-3,67 (m, 2H, OCH₂CHHO, H-2); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 3,25-3,14 (m, 2H, H-9, H-10); 3,00 (ddd, ²J = 15,6, ³J = 4,7, ⁵J(H-6^e, H-9)? = 2,7, 1H, H-6-*exo*); 2,64-2,51 (m, 3H, H-1, OH, H-12-*exo*); 2,46 (dd, ²J = 15,6, ³J = 9, 1H, H-6-*endo*); 2,07 (s, 3H, O=CCH₃); 0,97-0,86 (m, 1H, H-12-*endo*).

IR (199): 3590 (OH); 1740 (C=O, acetoxygroep); 1708 (C=O, methylester-groep); 1635 (C=C).

Massaspectrum (199): berekend voor $C_{18}H_{22}O_7$: 350,1365;

gevonden: 350,1380 (87,55%); 291 (9,7%);

43 (100%).

1H -NMR (250 MHz; 200): 6,79 (ddd, $^3J = 9$, $^3J = 4,9$, $^4J = 2,1$, 1H, H-7); 5,74 (dd, $^3J = 1,9$, $^5J(H-3,H-6-endo) = 1,9$, 1H, H-3); 5,12 (dd, $^3J = 5,9$, $^3J = 4,2$, 1H, H-11); 4,68 (breed signaal, 1H, H-2); 4,09-3,89 (m, 3H, OCH_2CHHO); 3,77-3,68 (m, 1H, OCH_2CHHO); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,23 (m, 1H, H-9); 3,04 (dd, $^3J = 4,5$, $^3J = 4,5$, 1H, H-10); 2,95 (ddd, $^2J = 15,6$, $^3J = 4,9$, $^5J(H-6^e,H-9) = 2,8$, 1H, H-6-*exo*); 2,47 (dd, $^2J = 15,6$, $^3J = 9$, 1H, H-6-*endo*); 2,52-2,28 (m, 2H, H-1, H-12-*exo*); 2,06 (s, 3H, $O=CCH_3$); 1,66 (dd, $^2J = 14,3$, $^3J = 7,6$, 1H, H-12-*endo*); 1,56 (d, $^3J = 6,8$, 1H, OH).

Methyl-*endo*-11-acetoxy-3,4,7,8-diëpoxy-5,5-ethyleendioxy-*exo*-2-hydroxytricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodecaan-8-carboxylaats (201)

Bereiding uit 161,5 mg 199 (0,46 mmol) en peroxytrifluorazijnzuur, analoog aan de synthese van 154 uit 151. Verkregen werd 175,7 mg 201 als een kleurloos schuim (100%), zuiver volgens TLC (SiO_2 , ethylacetaat/petroleumether 60-80°C, 3:1).

1H -NMR (201 a + b): 4,86 (breed signaal, 1H, H-11); 4,15-3,67 (m, 5H, OCH_2CH_2O , H-2); 3,73 (s, 3H, OCH_3); 3,65-3,50 (m, 1H, H-7); 3,39-2,70 (m, 4H, H-6-*exo*, H-3, H-9, H-10); 2,62-2,24 (m, 3H, H-1, H-6-*endo*, OH); 2,08 (s, 3H, $O=CCH_3$); 1,69-1,01 (breed signaal, 2H, H-12).

Methyl-*endo*-11-acetoxy-3,4,7,8-diëpoxy-5,5-ethyleendioxy-*exo*-2-(2-tetrahydropyranyloxytricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodecaan-8-carboxylaats (202)

Aan een oplossing van 170,7 mg (446,9 μ mol) 201 in 1160 μ l DHP werd 2,3 mg *p*-tolueensulfonzuur toegevoegd. Na 30 minuten roeren bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel verdund met ether en gewassen met een ijsskoude verzadigde $NaHSO_3$ -oplossing, een verzadigde $NaHCO_3$ -oplossing en tenslotte met een verzadigde $NaCl$ -oplossing. De verzamelde waterlagen werden 3 maal geëxtraheerd met chloroform. De verzamelde organische lagen werden gedroogd op $MgSO_4$, gefiltreerd en ingedampt in vacuüm. Het indampresidu werd gechromatografeerd met behulp van de mini-prep. Verkregen werd 202 in twee fracties; fractie 1 met een gewicht van 119 mg als een kleurloze kristallijne stof (57%, smeltpunt na kristallisatie uit methanol 177-187°C) en fractie 2 met een gewicht van 37 mg als een kleurloze kristallijne stof (17,7%; smeltpunt na kristalliseren uit methanol: 146-150°C).

$^1\text{H-NMR}$ (fractie 1: $202a + a'$): 4,93 (breed signaal, 0,4H, OCHO); 4,70 (breed signaal, 1,6H, OCHO , H-11); 4,17-3,69 (m, 5H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, H-2); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 3,65-3,39 (breed signaal, 2H, H-6-THP); 3,24 (breed signaal, 1H, H-7); 3,04-2,39 (bm, 6H, H-1, H-3, H-6, H-9 en H-10); 2,05 (s, 3H, $\text{O}=\text{CCH}_3$); 1,56 (breed signaal, 7H, H-12-*exo*, H-3-, H-4- en H-5-THP); 1,13-0,73 (breed signaal, 1H, H-12-*endo*).

IR (ruw produkt): 1733 ($\text{C}=\text{O}$, methylester- en acetoxygroep).

Massaspectrum (fractie 1: $202a + a'$): berekend voor $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$: 466,1838; gevonden: 466,1805 (3,07%); 407 (9,2%); 381 (39,6%); 85 (100%).

berekend voor $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$ (466,47);

(fractie 1: $202a + a'$) C: 59,22%; H: 6,48%;

gevonden C: 59,27%; H: 6,48%.

$^1\text{H-NMR}$ (fractie 2: $202b + b'$): 4,88 (breed signaal, 0,25H, OCHO); 4,67 (breed signaal, 1,75H, OCHO , H-11); 4,13-3,85 (m, 5H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, H-2); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 3,70-3,35 (m, 3H, H-6-THP, H-7); 3,32-3,06 (m, 1H, H-9); 3,02-2,85 (breed signaal, 1H, H-3); 2,62-2,21 (m, 4H, H-1, H-6, H-10); 2,06 (s, 3H, $\text{O}=\text{CCH}_3$); 1,79-0,77 (breed signaal, 8H, H-12, H-3-, H-4- en H-5-THP).

Massaspectrum (fractie 2: $202b + b'$): berekend voor $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$: 466,1838; gevonden: 466,1812.

Methyl-*endo*-11-acetoxy-3,4-epoxy-5,5-ethyleendioxy-7-hydroxy-*exo*-2-(2-tetrahydropyranyloxy)tricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodecaan-8-carboxylaat (203) en methyl-3,4-epoxy-5,5-ethyleendioxy-7-*endo*-11-dihydroxy-*exo*-2-(2-tetrahydropyranyloxy)tricyclo[7.2.1.0^{4,10}]dodecaan-8-carboxylaat (204)

Bereiding uit 84,5 mg $202a + a'$ (fractie 1, 0,18 mmol) en lithium in vloeibare ammoniak, analoog aan de synthese van 160 en 161 uit 154. Na kolomchromatografie (mini-prep) werden 3 produkten verkregen: 10 mg 202 (12,4%); 34,3 mg 203 als een licht gele olie (48%) en 23 mg 204 als een licht gele olie (36%), berekend op omgezette uitgangsstof 202.

$^1\text{H-NMR}$ ($203a + a'$): 4,90 (breed signaal, 0,4H, OCHO); 4,66 (breed signaal, 1,6H, OCHO , H-11); 4,35 (breed signaal, 1H, H-7); 4,15-3,78 (m, 5H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, H-2); 3,71 (s, 3H, OCH_3); 3,64-3,14 (m, 4H, H-9, H-10, H-6-THP); 2,65-2,14 (m, 5H, H-1, H-3, H-6 en H-8); 2,04 (s, 3H, $\text{O}=\text{CCH}_3$); 1,96-0,78 (breed signaal, 8H, H-12, H-3-, H-4- en H-5-THP).

IR ($203\alpha + \alpha'$): 3540 (OH); 1728 (C=O, methylester- en acetoxygroep).

$^1\text{H-NMR}$ ($204\alpha + \alpha'$): 4,96 (breed signaal, 0,4H, OCHO); 4,82 (breed signaal, 0,6H, OCHO); 4,57, 4,44 en 4,30 (3 x s, samen 1H, OH); 4,26-3,77 (m, 7H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, H-2, H-7, H-11); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 3,71-3,40 (m, 3H, H-9, H-6-THP); 3,08 (dd, $^3J = 4,5$, 1H, H-10); 2,88 (breed signaal, 1H, OH); 2,60-1,95 (m, 6H, H-1, H-3, H-6, H-8, H-12-*exo*); 1,91-0,72 (breed signaal, 7H, H-12-*endo*, H-3-, H-4- en H-5-THP).

HOOFDSTUK VI

SAMENVATTING EN PERSPECTIEVEN VOOR VERDER ONDERZOEK

VI.1 Samenvatting

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek kan worden beschouwd als een aanzet tot de totaalsynthese van C_{19} -diterpeenalkaloïden volgens een algemeen bouwprincipe. Deze alkaloïden vormen een groep uiterst giftige verbindingen met een hexacyclisch skelet (*Fig. VI.1*), in het algemeen voorzien van een relatief groot aantal zuurstofhoudende substituenten (hydroxy-, alkoxy- en acyloxygroepen), die op bijna alle koolstofatomen kunnen voorkomen in zeer veel verschillende combinaties van soort en plaats.

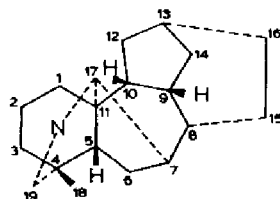
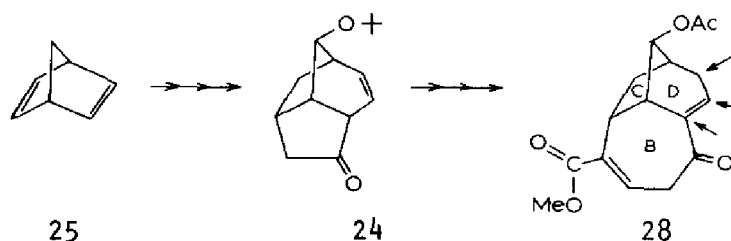


Fig. VI.1

In het inleidende hoofdstuk I wordt aandacht besteed aan de structuur en de fysiologische eigenschappen van C_{19} -diterpeenalkaloïden en het in de literatuur beschreven onderzoek naar de totaalsynthese van deze natuurstoffen. Tenslotte wordt de strategie van het in dit proefschrift beschreven onderzoek weergegeven.

Het eerste deel van het onderzoek (hoofdstuk II) was gericht op de synthese van het B/C/D-ringsysteem door ringverwijding met gelijktijdige functionalisering van de tricyclische verbinding 24, die in eerder onderzoek was verkregen uit norbornadiëen 25 (*Schema VI.1*). Dit onderzoek leidde tot 28, dat als een sleutelintermediair kan worden beschouwd, omdat vanuit verbinding 28 het B/C/D-ringsysteem van verschillende typen C_{19} -diterpeenalkaloïden in principe bereikbaar is geworden. De dubbele binding in de D-ring van 28 biedt immers de mogelijkheid de in intermediair 28 met een pijl aangegeven posities te voorzien van een of meer-

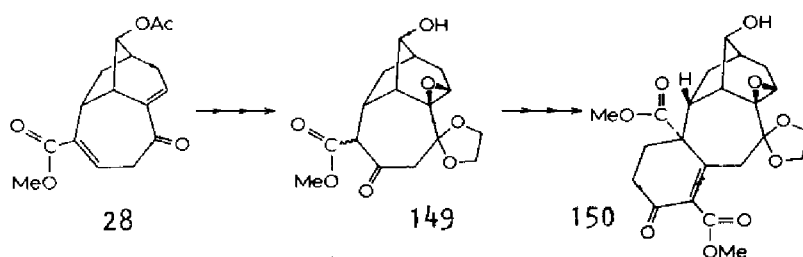
dere zuurstoffuncties, terwijl de B-ring voldoende aanknopingspunten heeft voor de aanhechting van A-, E- en F-ring.



Schema VI.1

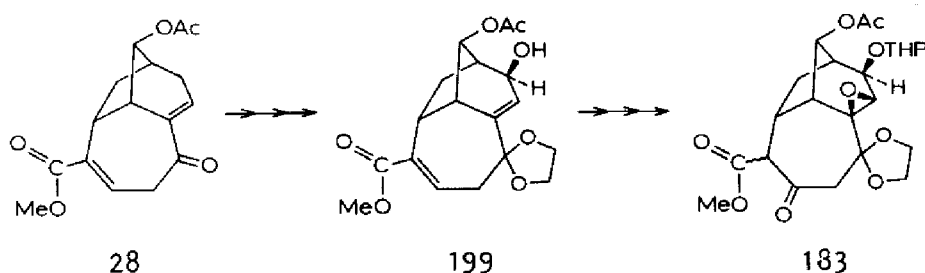
In een modelstudie (hoofdstuk III) werden de mogelijkheden bestudeerd van de opbouw van de A-ring met een zodanig substitutiepatroon, dat niet alleen de voor verschillende typen van C_{19} -diterpeenalkaloïden vereiste substituenten kunnen worden aangebracht, maar ook de aanhechting van de E- en F-ring mogelijk is. De α,β -onverzadigde ester-groep, zoals aanwezig in de B-ring van verbinding 28, bleek als zodanig niet geschikt als uitgangspunt voor de constructie van de A-ring, maar kon worden omgezet tot een β -keto-estergroep. In het modelsysteem werden vervolgens een aantal mogelijkheden onderzocht om vanuit de verkregen β -keto-estergroep aan de B-ring de opbouw van de A-ring tot stand te brengen. Dit onderzoek leidde tenslotte tot de aanhechting van de A-ring van het type C_{19} -diterpeenalkaloïden met een zuurstoffunctie op C-3.

De resultaten, die werden verkregen in dit modelonderzoek werden vervolgens ingebracht bij het tricyclische ringsysteem 28 (hoofdstuk IV). De omzetting van de α,β -onverzadigde estergroep in de B-ring van verbinding 28 kon worden bewerkstelligd op dezelfde wijze (behoudens enkele experimentele wijzigingen) als in het modelsysteem en leidde tot de synthese van β -ketoester 149. De opbouw van de A-ring (met een zuurstoffunctie op C-3) werd gerealiseerd volgens een in de modelverbinding ontwikkelde methode, waarin een stereospecifieke Michaël-reactie met een acrylester de eerste stap vormt. Na enkele volgreac-ties werd het A/B/C/D-ringsysteem 150 verkregen (Schema VI.2).



Schema VI.2

Een brede opzet van de totaalsynthese van C_{19} -diterpeenalkaloïden vereist tenminste een verdere functionalisering van de D-ring en met name van C-16, omdat dit koolstofatoom in vrijwel alle C_{19} -diterpeenalkaloïden een alkoxy- of hydroxygroep draagt. Ook nu diende verbinding 28 als uitgangsstof, die door een allylische oxydatie op C-16 van een zuurstoffunctie kon worden voorzien (hoofdstuk V). Nadat een stereoselectieve reductie tot de gewenste alcohol 199 was gerealiseerd, kon tenslotte de α,β -onverzadigde estergroep in de B-ring worden omgezet tot de β -keto-estergroep, waarmee aansluiting werd verkregen met het in hoofdstuk IV beschreven werk (Schema VI.3).



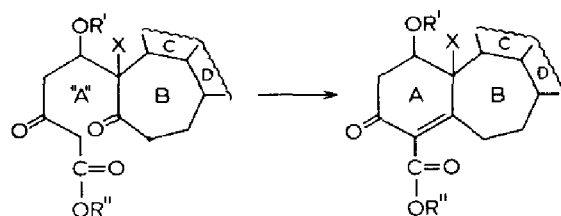
Schema VI.3

VI.2 Perspectieven voor verder onderzoek

De perspectieven voor verder onderzoek, zoals die zullen worden besproken in deze paragraaf, zijn gericht op een uitbreiding van de functionalisering van het tot nu toe verkregen A/B/C/D-ringsysteem om de synthese van verschillende typen C_{19} -diterpeenalkaloïden te kunnen realiseren. Het A/B/C/D-ringsysteem dient daarbij echter ook zodanig gesubstitueerd te zijn, dat aanhechting van E- en F-ring in principe mogelijk is. In deze paragraaf zal overigens geen aandacht worden besteed aan mogelijkheden voor de opbouw van E- en F-ring zelf, omdat de te volgen route te zeer afhankelijk is van het type C_{19} -diterpeenalkaloïde waarop de totaalsynthese is gericht.

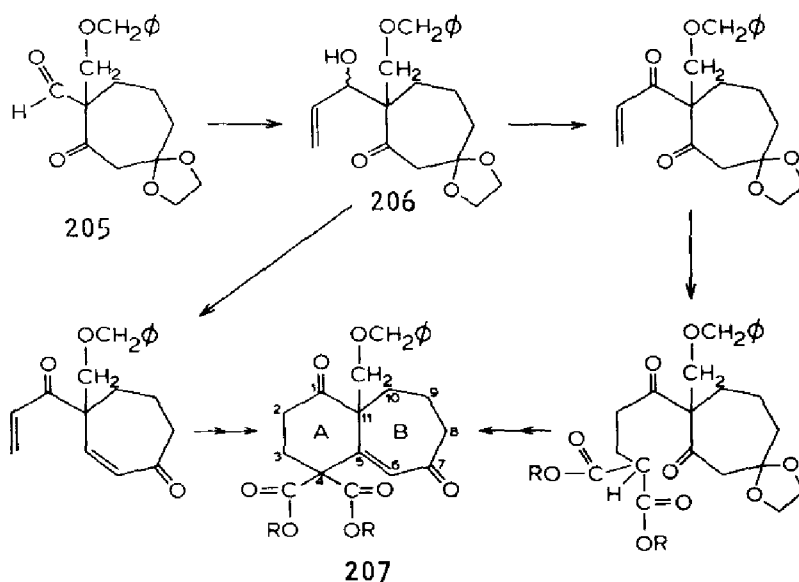
VI.2.1 Constructie van de A-ring met een zuurstoffunctie op C-1

In het modelonderzoek, beschreven in *III.4.4.4*, werd de mogelijkheid van constructie van de A-ring (binnen het kader van de gevolgde strategie) aangetoond voor C_{19} -diterpeenalkaloïden van het type, dat een zuurstoffunctie op C-3 draagt. Het was echter nog niet mogelijk de A-ring op te bouwen met een gelijktijdige invoering van een zuurstoffunctie op C-1, als gevolg van de afsplitsing van deze groep tijdens de pogingen tot ringsluiting. Het onderzoek zal daarom moeten worden toegespitst op het vinden van een beschermende groep voor de hydroxygroep op C-1, die voldoende stabiliteit geeft aan deze substituent bij de reactieomstandigheden, die gebruikt worden tijdens de ringsluiting. Echter, bij het aanbrengen van een beschermende groep onder basische omstandigheden kan een retro-aldolreactie optreden, hetgeen de keuze van bescherming sterk beperkt en de kans op een succesvolle opbouw van de A-ring met een zuurstoffunctie op C-1 via deze route verkleint (*III.4.4.3.1*).



Betere perspectieven lijken te worden geboden door een variant van de in *III.4.3* beschreven Michaël-reactie van de α,β -onverzadigde carbonylverbinding *90* met een malonzuurderivaat. Deze route leidt, behalve tot een zuurstoffunctie op C-1, tevens tot een zodanige substitutie van C-4, dat de mogelijkheden voor aanhechting van de E-ring in principe aanwezig zijn. Als (model)uitgangsstof zou aldehyd *205* kunnen dienen (*Schema VI.4*), waarmee, evenals bij de aanhechting van de A-ring van het type C_{19} -diterpeenalkaloïden met een zuurstoffunctie op C-3, een flexibele synthese is gewaarborgd (zie ook *III.4.4.2*). De vinylgroep zou kunnen worden aangebracht door reactie van *205* met een vinylorganometaalverbinding. Door de aanwezigheid van twee carbonylgroepen in *205* (een aldehyd- en ketogroep) is het gebruik van li-

thium- en magnesiumverbindingen, door een verwachte geringe selectiviteit, niet voor de hand liggend. Van organotitaniumverbindingen is bekend, dat zij selectief reageren met aldehyden in aanwezigheid van ketonen^{101,102}. Echter, vinyltitaniumverbindingen dimeriseren reeds boven -60°C ¹³¹. De overeenkomstige vinylzirkoniumverbinding is echter wel zo stabiel, dat selectieve additie aan carbonylgroepen mogelijk is^{131,132}. Uit een oriënterend experiment is gebleken, dat echter ook vinyl lithium zelf een onverwachte selectiviteit vertoont ten opzichte van de aldehydgroep in 205. Vanuit verbinding 206 lijken twee verwante benaderingen mogelijk om te komen tot het gewenste A/B-ringsysteem 207 (Schema VI.4).



Schema VI.4

VI.2.2 Functionalisering van C-6

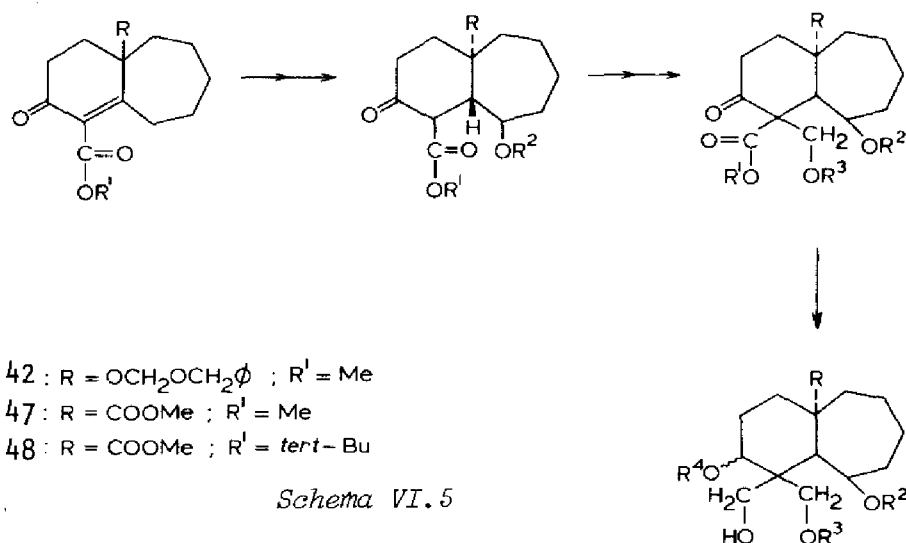
Veel C_{19} -diterpeenalkaloiden bezitten op C-6 een zuurstoffunctie. In de A/B-ringsystemen 142, 147 en 148 (Schema VI.5) wordt de allylische C-6 positie geactiveerd door de carbonyl- en estergroep in de A-ring, waardoor de invoering van een functionele groep op dit koolstofatoom zou kunnen worden gerealiseerd. In een overeenkomstig decalinesysteem kon de geactiveerde positie worden voorzien van een

hydroxygroep door epoxydatie van de uit de α,β -onverzadigde carbonylverbinding verkregen silyldiënoether, gevolgd door hydrolyse van het epoxydatieprodukt¹³³. Ook door bromering met NBS in tetra kon het gewenste koolstofatoom worden gefunctionaliseerd¹³⁴. Het A/B-ring-systeem zoals in modelverbinding 207, verkregen via een in *Schema VI.4* beschreven route, biedt via de dubbele binding tussen C-5 en C-6 eveneens de mogelijkheid C-6 te voorzien van een geschikte substituent.

VI.2.3 Invoering van C-18 (of C-19)

In de modelverbindingen 142, 147 en 148 (*Schema VI.5*) ontbreekt koolstofatoom C-18 (als we aannemen, dat de estergroep op C-4 deel zal gaan uitmaken van de toekomstige E-ring), die in C_{19} -diterpeen-alkaloiden meestal als methyl- of alkoxymethylgroep aanwezig is. De invoering van C-18 als methylgroep is mogelijk door een stereospecifieke alkylering^{135,136}.

Het aanbrengen van een alkoxymethylgroep op C-4 zou kunnen starten met de reductie van de dubbele binding in de A-ring tot een trans-verknoopt A/B-ringsysteem, nadat, indien gewenst, C-6 is voorzien van een zuurstoffunctie. Hierna zou door een aldolcondensatie van formaldehyd in aanwezigheid van CaO een hydroxymethylgroep op C-4 kunnen worden ingevoerd. Deze route is flexibel, omdat de stereochemie beheersbaar is, daar de estergroep in 142, na beschermen van de ingevoerde hydroxymethylgroep, kan worden gereduceerd tot een tweede hydroxymethylgroep en daarmee kan dienen als C-18 of C-19 (*Schema VI.5*).



VI.2.4 Verdere functionalisering van de D-ring

In IV.3.1 werd reeds opgemerkt, dat de reductieve ringopening van de epoxygroep in de D-ring zal leiden tot de meest gesubstitueerde (tertiaire) alcohol. Wordt de ringopening met verdund zuur uitgevoerd, dan zal een trans-diol ontstaan (*Fig. VI.2*). Op deze wijze is het in principe mogelijk ook C-15 te voorzien van een zuurstoffunctie, die in een aantal C₁₉-diterpeenalkaloïden op deze positie en meestal met dezelfde configuratie (*cis* ten opzichte van de N-brug) wordt aangetroffen (zie ook *Fig. I.3*).

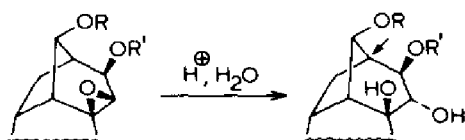


Fig. VI.2

Het is waarschijnlijk niet mogelijk in dit stadium van de synthese op C-13 een zuurstoffunctie aan te brengen (de met een pijl aangegeven positie in *Fig. VI.2*), die in delphinine en verwante C₁₉-diterpeenalkaloïden op deze plaats wordt aangetroffen. Invoering van deze substituent vereist waarschijnlijk een andere uitgangsstof (een gesubstitueerd norbornadiëen) dan die in de in I.4 beschreven route voor de totaalsynthese van C₁₉-diterpeenalkaloïden zonder zuurstoffunctie op C-13.

LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN EN SYMBOLEN

Ac	: acetyl
b	: breed
BOM	: benzyloxymethyl
Bu	: butyl
d	: doublet
DBU	: 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-een
DCC	: dicyclohexylcarbodiimide
dd	: dubbel doublet
DHP	: dihydropyran
DMAP	: 4-dimethylaminopyridine
DME	: dimethoxyethaan
DMF	: N,N-dimethylformamide
DMSO	: dimethylsulfoxide
Et	: ethyl
ϕ	: fenyl
HMPT	: hexamethylfosfortriamide
LDA	: lithiumdiisopropylamine
m	: multiplet
Me	: methyl
MOM	: methoxymethyl
PDC	: pyridiniumdichromaat
PPTS	: pyridinium- <i>p</i> -tolueensulfonaat
Pr	: propyl
Pyr	: pyridine
q	: kwartet
s	: singulet
t	: triplet
THF	: tetrahydrofuran
THP	: tetrahydropyranyl
Ts	: <i>p</i> -tolueensulfonyl (tosyl)

SUMMARY

This thesis describes an investigation directed towards the synthesis of C_{19} -diterpenoid alkaloids according to a general building principle. These alkaloids, which are highly toxic compounds, are modeled on a hexacyclic C_{19} -skeleton (*Fig. 1*), that in general is heavily substituted by hydroxy, alkoxy and acyloxy groups (*Fig. I.1* and *I.3*).

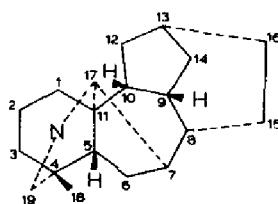
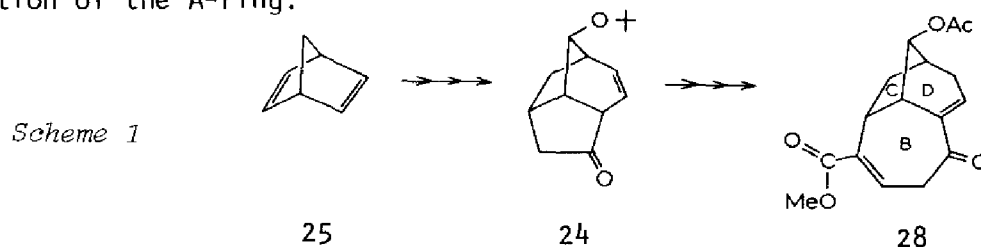


Fig. 1

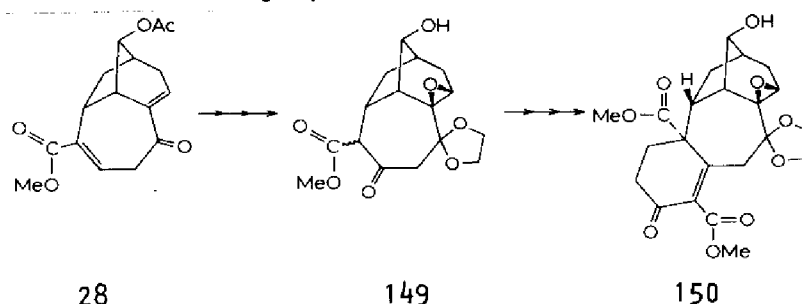
Chapter I deals first with the structure and some pharmacological properties of C_{19} -diterpenoid alkaloids, followed by a short review of the contributions made by Wiesner and co-workers to the synthesis of delphinine and related diterpenoid alkaloids. In the final part of this chapter the scope of this thesis is discussed.

The first part of our investigations (chapter II) was directed towards the synthesis of a B/C/D-ring system by a ring enlargement and simultaneous functionalisation of the B'-ring of compound 24, which was prepared from norbornadiene 25 (*Scheme 1*). This approach provided the "key intermediate" 28, which can serve as a starting point for the synthesis of several types of C_{19} -diterpenoid alkaloids. The double bond in the D-ring makes it possible to introduce an oxygen function in the D-ring at the allylic position (the future C-16), while the α,β -unsaturated ester group in the B-ring offers prospects of the construction of the A-ring.



In a model study (chapter III) the possibilities are discussed to construct the A-ring of several types of C_{19} -diterpenoid alkaloids in such a way, that the attachment of the E- and F-ring is also possible. This study made it clear that the α,β -unsaturated ester group as such was not suited as a starting point for the construction of the A-ring, but could be converted to a β -keto ester group. In a seven-membered cyclic β -keto ester as a model system for the B-ring, we investigated a number of possibilities leading to an A-ring which was provided with sufficient functionality, properly situated, to enable elaboration of the substituents and of the other rings as well. Eventually, we were able to construct the A-ring of C_{19} -diterpenoid alkaloids in which C-3 is oxygenated. Up to now, it has not been possible to build the A-ring of types which are oxygenated at C-1.

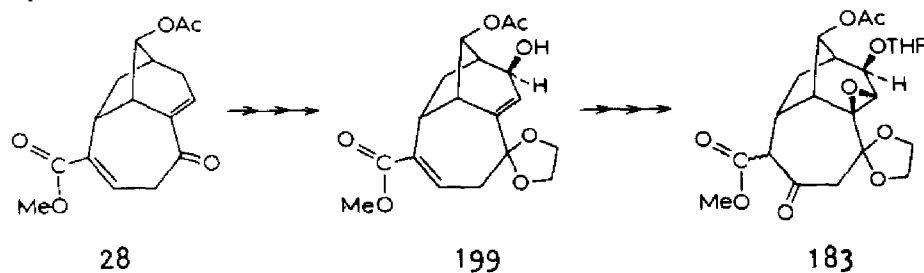
In chapter IV the results of the model study were applied to the tricyclic system 28. The transformation of the α,β -unsaturated ester group in the B-ring into the β -keto ester group was achieved in the same way (except for some experimental changes) as in the model system. Reduction of the glycidic ester group with lithium in liquid ammonia, followed by oxidation afforded the β -keto ester 149. The construction of the A-ring (oxygenated at the C-3 position) was realized according to the method developed in the model system. The key step comprises a stereospecific Michael reaction with an acrylic acid ester, followed by conversion to an acetoacetic acid derivative and, finally, ring closure to the A/B/C/D-ring system 150 (Scheme 2).



Scheme 2

A general approach to the total synthesis of C_{19} -diterpenoid alkaloids demands at least a functionalisation of the D-ring, notably at C-16, as in most C_{19} -diterpenoid alkaloids this carbon atom is substituted with an alkoxy or hydroxy group. Therefore, the allylic

position in the D-ring of compound **28** was oxygenated (after the protection of the carbonyl group in the B-ring). After a stereoselective reduction, leading to alcohol **199**, the α,β -unsaturated ester group in the B-ring was converted to the β -keto ester group, which offers the possibility of constructing the A-ring according to the method developed in chapter IV. This part of the thesis is described in chapter V (Scheme 3).



Scheme 3

Finally, chapter VI gives a summary of the present investigation and describes some prospects for the future introduction of functional groups in the A, B and D-ring in order to illustrate the value of our general building principle for the total synthesis of C_{19} -diterpenoid alkaloids.

Literatuur

1. Belangrijke overzichten zijn gepubliceerd door:
 - a. S.W. Pelletier en L.H. Keith, in "The Alkaloids" (R.H.F. Manske, Ed.), Vol. XII, Academic Press, New York, London, 1969.
 - b. S.W. Pelletier en N.V. Mody, in "The Alkaloids" (R.H.F. Manske en R.G.A. Rodrigo, Ed.), Vol. XVII, Academic Press, New York, San Francisco, London (1979).
 - c. L.H. Keith en S.W. Pelletier, in "Chemistry of the Alkaloids", pag. 549, Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1970.
 - d. J.R. Hanson, in "The Tetracyclic Diterpenes", Pergamon Press, London, 1968.
2. N.G. Bisset, in "Arrow Poisons in China, Part I", Journal of Ethnopharmacology, 1, 325 (1979).
3. J.L. Lassaigne en H. Feneulle, Ann. Chim. Phys., 12, 358 (1819).
4. T. Waltz, Arch. Pharm., 260, 9 (1922).
5. W.A. Jacobs en L.C. Craig, J. Biol. Chem., 127, 361 (1939).
6. Een samenvattend overzicht is beschreven door:
K. Wiesner, F. Bickelhaupt, D.R. Rabin en M. Götz, Tetrahedron, 9, 254 (1960).
7. M. Przybylska en L. Marion, Can. J. Chem., 37, 1116 en 1843 (1959).
8. K.B. Birnbaum, K. Wiesner, E.W.K. Jay en L. Jay, Tetrahedron Lett., 867 (1971) en de hierin vermelde referenties.
9. N.G. Bisset, in "Arrow Poisons in China, Part II". "Aconitum-Botany - Chemistry, and Pharmacology", Journal of Ethnopharmacology, 4, 247 (1981).
10. W.A. Catterall, R.P. Hartshorne en D.A. Beneski, Toxicol., 20, 27 (1982) en hierin vermelde referenties.
11. P. Honerjäger en A. Meissner, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 322, 49 (1983).
12. P.W. Coddington, Acta Cryst., B38, 2519 (1982).
13. P.W. Coddington, J. Amer. Chem. Soc., 105, 3172 (1983).
14. Een samenvattend overzicht is beschreven door:
B. Hille, Prog. Biophys. Mol. Biol., 21, 1 (1970).
15. B. Hille, J. Gen. Physiol., 59, 637 (1972).
16. K. Wiesner, Chem. Soc. Rev., 6, 413 (1977).
17. K. Wiesner, Pure and Appl. Chem., 51, 689 (1979).
18. K. Wiesner, E.W.K. Jay, T.Y.R. Tsai, C. Demerson, L. Jay, T. Kanno, J. Krepinský, A. Vilím en C.S. Wu, Can. J. Chem., 50, 1925 (1972).
19. K. Wiesner, T.Y.R. Tsai, K. Huber, S.E. Bolton en R. Vlahov, J. Amer. Chem. Soc., 96, 4990 (1974).
20. J.P. Johnston en K.H. Overton, J. Chem. Soc., Perkin I, 1490 (1972).

21. K. Wiesner en Z. Valenta, in "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products" (L. Zechmeister, Ed.), Springer, Vienna, Vol. XVI, 1958.
22. T.Y.R. Tsai, C.S.J. Tsai, W.W. Sy, M.N. Shanberg, W.C. Liu, S.F. Lee en K. Wiesner, Heterocycles (Woodward Issue) 7, 217 (1977).
23. G.W. Klumpp, J.W.F.K. Barnick, A.H. Veeffkind en F. Bickelhaupt, Rec. Trav. Chim., 88, 766 (1969).
24. a. G. Ellen, Dissertatie Vrije Universiteit te Amsterdam, 1974.
b. G.W. Klumpp, G. Ellen, J. Japenga en G.M. de Hoog, Tetrahedron Lett., 1741 (1972).
25. a. H. Bos, Dissertatie Vrije Universiteit te Amsterdam, 1978.
b. H. Bos, G. Ellen, G.W. Klumpp en J.J. Vrielink, Tetrahedron Lett., 5203 (1973).
26. J.L. van der Baan, Dissertatie Vrije Universiteit te Amsterdam, 1971.
27. J.L. van der Baan en F. Bickelhaupt, Rec. Trav. Chim., 94, 109 (1975).
28. P.R. Story en S.R. Fahrenholz, Org. Syn., 44, 12 (1964).
29. G.W. Klumpp, A.H. Veeffkind, W.L. de Graaf en F. Bickelhaupt, Ann., 706, 47 (1967).
30. B. Haveaux, A. Dekoker, M. Rens, A.R. Sidani, J. Toye en L. Ghosez, Org. Syn., 59, 26 (1980).
31. A. Devos, J. Remoin, A.M. Frisque-Hesbain, A. Colens en L. Ghosez, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1180 (1979).
32. W. Kirmse, in "Carbene Chemistry", Academic Press, New York, London, 1971, pag. 338-342.
33. T. Norin, Acta Chem. Scand., 19, 1289 (1965).
34. A. Bowers, T.G. Halsall, E.R.H. Jones en A.J. Lemin, J. Chem. Soc., 2548 (1953).
35. R.P. Singh, H.N. Subbarao en S. Dev., Tetrahedron, 35, 1789 (1979).
36. E.J. Corey en G. Schmidt, Tetrahedron Lett., 5, 399 (1979).
37. A.P. Giraitis en J.L. Bullock, J. Amer. Chem. Soc., 59, 951 (1937).
38. K.E. Hine en R.F. Childs, Can. J. Chem., 54, 12 (1976).
39. G. Stork en H.K. Landesman, J. Amer. Chem. Soc., 78, 5128 (1956).
40. G.A. Berchtold en G.F. Uhlig, J. Org. Chem., 28, 1459 (1963).
41. K.C. Brannock, R.D. Burpitt, V.W. Goodlett en J.G. Thweatt, J. Org. Chem., 28, 1464 (1963).
42. C.F. Huebner, L. Dorfmann, M.M. Robison, E. Donoghue, W.G. Pierson en P. Strachan, J. Org. Chem., 28, 3134 (1963).
43. K.C. Brannock, R.D. Burpitt, V.W. Goodlett en J.G. Thweatt, J. Org. Chem., 29, 818 (1964).

44. N. Anghelide, C. Draghici en D. Raileanu, *Tetrahedron*, 30, 623 (1974).
45. A.J. Frew en G.R. Proctor, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1245 (1980).
46. G.W. Visser, W. Verboom en D.N. Reinhoudt, alsmede S. Harkema en G.J. van Hummel, *J. Amer. Chem. Soc.*, 104, 6842 (1982).
47. D.N. Epiotis, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 13, 751 (1974).
Angew. Chem., 86, 825 (1974).
48. P.D. Roelofsen, *Dissertatie Technische Hogeschool te Delft*, 1972, pag. 59 e.v..
49. M.E. Kuehne, *J. Amer. Chem. Soc.*, 81, 5400 (1959).
50. G. Just en K. Grozinger, *Synthesis*, 457 (1976).
51. R.B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan en H. Vorbrüggen, *J. Amer. Chem. Soc.*, 88, 852 (1966).
52. A.L. Wilds, M. Harnik, R. Zeitschel-Shimizu en D.A. Tyner, *J. Amer. Chem. Soc.*, 88, 799 (1966).
53. P.A. Zoretic, *Org. Prep. Proc. Int.*, 8, 211 (1976).
54. F. Toda, T. Ōshima, Y. Ishida, Y. Takehira, K. Saito en K. Tanaka, in "Handbook of ¹³C-NMR Spectra", Sankyō Publishing, Inc., 1981.
55. S. Danishefsky en T. Kitahara, *J. Org. Chem.*, 40, 538 (1975).
56. T.A. Bryson, J.C. Wisowaty, R.B. Dunlap, R.R. Fisher en P.D. Ellis, *J. Org. Chem.*, 39, 3436 (1974).
57. R.K. Hill en G.R. Newkome, *Tetrahedron Lett.*, 1851 (1968).
58. W.J. le Noble en H. Kelm, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 19, 841 (1980).
Angew. Chem., 92, 887 (1980).
59. W.G. Dauben en W.R. Baker, *Tetrahedron Lett.*, 23, 2611 (1982).
60. W.G. Dauben en R.A. Bunce, *Tetrahedron Lett.*, 23, 4875 (1982).
61. S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.*, 14, 400 (1981).
62. I. Belsky, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 237 (1977).
63. L.A. Carpino en A.C. Sau, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 514 (1979).
64. K. Matsumoto, *Angew. Chem.*, 92, 1046 (1980).
65. W.G. Dauben en J.M. Gerdes, *Tetrahedron Lett.*, 24, 3841 (1983).
66. B.W. Roberts en J. Wong, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 20 (1977).
67. B.W. Roberts, M. Ross en J. Wong, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 428 (1980).
68. M.W. Rathke en D. Sullivan, *Tetrahedron Lett.*, 4249 (1972).
69. J.L. Herrmann, G.R. Kieczkowski en R.H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, 2433 (1973).
70. B.M. Trost en R.A. Kunz, *J. Org. Chem.*, 39, 2648 (1974).

71. J. Tsuji, H. Nagashima en K. Hori, Chem. Lett., 257 (1980).
72. W.D. Emmons en A.S. Pagano, J. Amer. Chem. Soc., 77, 89 (1955).
73. L.F. Fieser en M. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", J. Wiley and Sons Inc., New York, London, Sydney, Deel I, pag. 136.
74. V.F. Martynov en N.A. Rozepina, J. Gen. Chem. U.S.S.R., 22, 1577 (1952).
75. R.D. Acker, Tetrahedron Lett., 3407 (1977).
76. R.W. Herr, D.M. Wieland en C.R. Johnson, J. Amer. Chem. Soc., 92, 3813 (1970).
77. G.H. Posner, Org. React., 22, 253 (1975).
78. A. Osuka, K. Taka-Oka en H. Suzuki, Chem. Lett., 271 (1984).
79. W.H. Pirkle en P.L. Rinaldi, J. Org. Chem., 43, 3803 (1978).
80. R.W. Rennecke, K. Eberstein en P. Köll, Chem. Ber., 108, 3652 (1975).
81. E.M. Kaiser, C.G. Edmonds, S.D. Grubb, J.W. Smith en D. Tramp, J. Org. Chem., 36, 330 (1971).
82. S.J. Flatt, G.W.J. Fleet en B.J. Taylor, Synthesis, 815 (1979).
83. E.J. Corey en J.W. Suggs, Tetrahedron Lett., 2647 (1975).
84. K.E. Pfitzner en J.G. Moffat, J. Amer. Chem. Soc., 87, 5661 (1965).
85. A.C. Cope, C.M. Hofmann, C. Wyckhoff en E. Hardenbergh, J. Amer. Chem. Soc., 63, 3452 (1941).
86. S.N. Huckin en L. Weiler, J. Amer. Chem. Soc., 96, 1082 (1974).
87. R.J. Cregge, J.L. Herrmann en R.H. Schlessinger, Tetrahedron Lett., 2425 (1973).
88. J.P. Ferris, B.G. Wright en C.C. Crawford, J. Org. Chem., 30, 2367 (1965).
89. L. Rand, J.V. Swisher en C.J. Cronin, J. Org. Chem., 27, 3505 (1962).
90. L. Rand, D. Haidukewych en R.J. Dolinski, J. Org. Chem., 31, 1272 (1966).
91. Ki-Wei Hiong, Ann. Chim., 17, 269 (1942).
C.A., 38, 3269 (1944).
92. M. Miyashita, A. Yoshikoshi en P.A. Grieco, J. Org. Chem., 42, 3772 (1977).
93. H.C. Brown en H.R. Dek, J. Amer. Chem. Soc., 87, 5620 (1965).
94. S.N. Huckin en L. Weiler, Tetrahedron Lett., 4835 (1971).
95. S.N. Huckin en L. Weiler, Can. J. Chem., 52, 2157 (1974).
96. C.H. Heathcock en R. Ratcliffe, J. Amer. Chem. Soc., 93, 1746 (1971).
97. M.W. Rathke, Org. Syn., 53, 66 (1973).

98. G. Stork en T. Takahashi, J. Amer. Chem. Soc., 99, 1275 (1977).
99. J.W.F.K. Barnick, J.L. van der Baan en F. Bickelhaupt, Synthesis, 787 (1979).
100. T.W. Russel en D.M. Duncan, J. Org. Chem., 39, 3050 (1974).
101. M.T. Reetz en R. Peter, Tetrahedron Lett., 22, 4691 (1981).
102. M.T. Reetz, B. Wenderoth en R. Peter, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 406 (1983).
103. C. Exon, M. Nobbs en P. Magnus, Tetrahedron, 37, 4515 (1981).
104. L.A. Paquette, G.D. Annis en H. Schostarez, J. Amer. Chem. Soc., 104, 6646 (1982).
105. S. Danishefsky, K. Vaughan, R.C. Gadwood en K. Tsuzuki, J. Amer. Chem. Soc., 102, 4262 (1980).
106. D.J. Collins en C.W. Tomkins, Austr. J. Chem., 30, 443 (1977).
107. D.S. Connor, G.W. Klein en G.N. Taylor, Org. Syn., 52, 16 (1972).
108. W.S. Johnson, J.C. Collins, R. Pappo en M.B. Rubin, J. Amer. Chem. Soc., 80, 2585 (1958).
W.S. Johnson, J.C. Collins, R. Pappo, M.B. Rubin, P.J. Kropp, W.F. Johns, J.E. Pike en W. Bartmann, J. Amer. Chem. Soc., 85, 1409 (1963).
109. H.C. Beyerman en J.S. Bontekoe, Proc. Chem. Soc., 249 (1961).
110. T. Tsunoda, M. Suzuki en R. Noyori, Tetrahedron Lett., 21, 1357 (1980).
111. M.R. Johnson en Y. Kishi, Tetrahedron Lett., 4347 (1979).
112. D. Cain, Org. Reactions, 23, 1 (1976).
113. A. Rassat, Pure and Appl. Chem., 49, 1049 (1977).
114. J.D. McChesney en A.F. Wycpalek, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 542 (1971).
115. G. Fráter, U. Müller en W. Günther, Tetrahedron, 40, 1269 (1984).
116. G.A. Kraus en M.J. Taschner, Tetrahedron Lett., 4575 (1977).
117. R. Amstutz, W.B. Schweizer, D. Seebach en J.D. Dunitz, Helv. Chim. Acta, 64 2617 (1981).
118. D. Seebach, R. Amstutz en J.D. Dunitz, Helv. Chim. Acta, 64, 2622 (1981).
119. M.H. Benn, Can. J. Chem., 44, 1 (1966).
120. M.A. Umbreit en K.B. Sharpless, J. Amer. Chem. Soc., 99, 5526 (1977).
K.B. Sharpless en T.R. Verhoeven, Aldrichimica Acta, 12, 63 (1979).
121. B.W. Finncane en J.B. Thomson, J. Chem. Soc., Perkin I, 1856 (1972).
122. W.G. Dauben, M. Lorber en D.S. Fullerton, J. Org. Chem., 34, 3587 (1969).

123. R. Ratcliffe en R. Rodehorst, J. Org. Chem., 35, 4000 (1970).
124. D.S. Fullerton en C.N. Chen, Synth. Comm., 6, 217 (1976).
125. C.A. Brown, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 391 (1973).
126. C.A. Brown, J. Amer. Chem. Soc., 95, 4102 (1973).
127. G.B. Payne, Tetrahedron, 18, 763 (1962).
128. G.B. Payne, J. Org. Chem., 24, 2048 (1959).
129. R.L. Wasson en H.O. House, Org. Synth., coll. vol. IV, 552 (1963).
130. K.B. Wiberg in "Oxidation in Organic Chemistry, Part A" (K.B. Wiberg, Ed.), Academic Press, New York, London (1965).
131. B. Weidmann, C.D. Maycock en D. Seebach, Helv. Chim. Acta, 64 1552 (1981).
132. B. Weidmann en D. Seebach, Angew. Chem., 95, 12 (1983).
133. a. D.N. Kirk en J.M. Wiles, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1015 (1970).
b. A.J.G.M. Peterse, Dissertatie Landbouwhogeschool te Wageningen, 1979.
134. H.J. Ringold, E. Batres, A. Bowers, J. Edwards en J. Zderic, J. Amer. Chem. Soc., 81, 3485 (1959).
135. E. Wenkert, A. Alfonso, J.B. Son-Bredenberg, C. Kanetu en A. Tahara, J. Amer. Chem. Soc., 86, 2038 (1964).
136. S.W. Pelletier, R.C. Chappell en S. Prabhakar, J. Amer. Chem. Soc., 90, 2889 (1968).

61229-p

BIBLIOTHEEK VRIJE UNIVERSITEIT



3 0000 00165 7562
